

THESE

606

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

FAVERET, CLAUDE

Ancien Externe des Hopitaux de PARIS

Interne de l'Hopital Saint-Joseph

Né le 8 Aout 1927 à SAINT FLORENT (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

LA SCLEROSE LATÉRALE
AMYOTROPHIQUE FAMILIALE

ETUDE CONJOINTÉ DU PROBLÈME
DES SCLEROSES LATÉRALES AMYOTROPHIQUES JUVENILES

Travail du Service de Neurologie de l'Hopital Saint Joseph
Docteur M. BONUELLE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur ALAJOUANINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545908_0032

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

FAVERET, CLAUDE

Ancien Externe des Hopitaux de PARIS

Interne de l'Hopital Saint Joseph

Né le 8 Aout 1927 à SAINT FLORENT (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

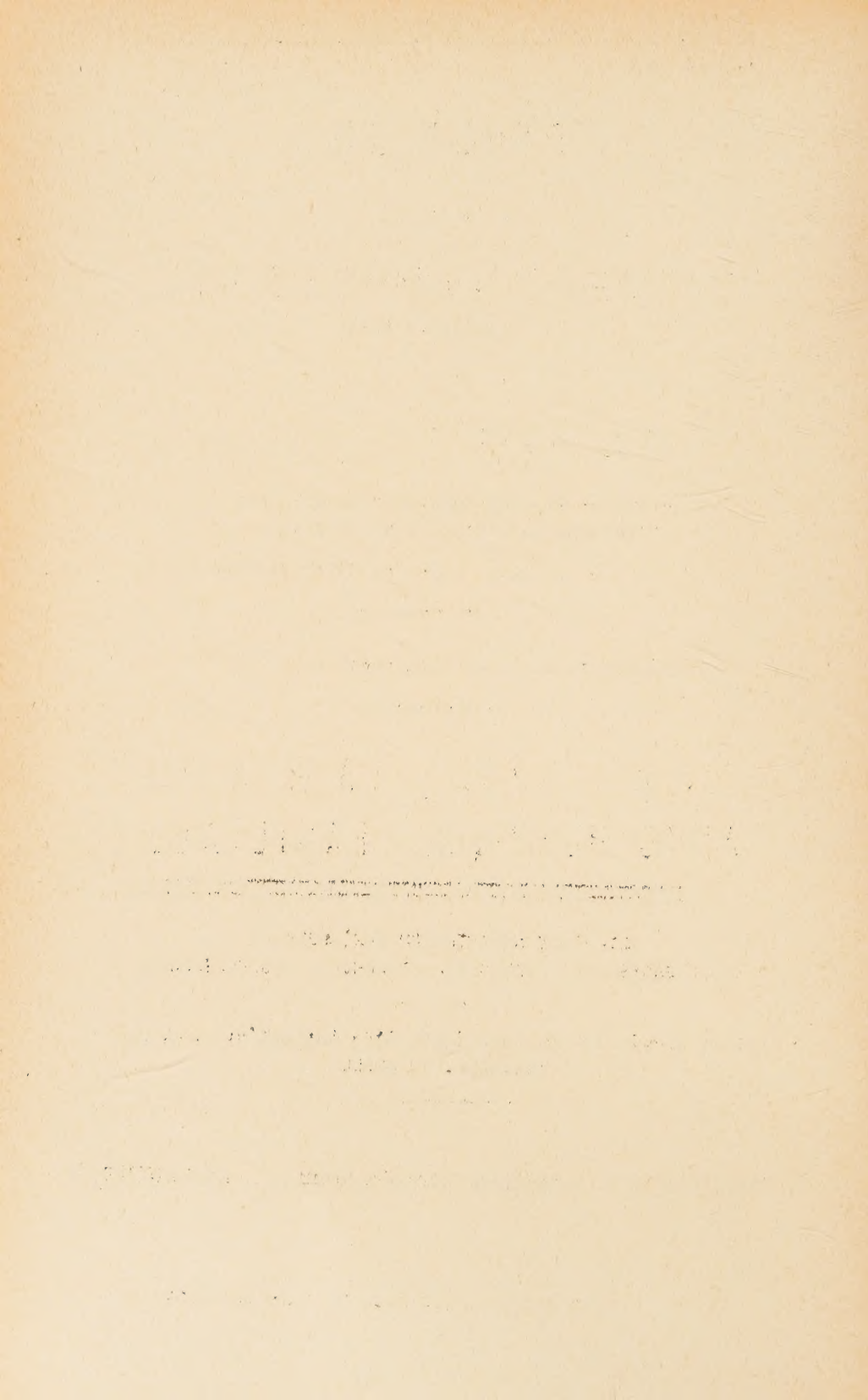
LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE FAMILIALE

ETUDE CONJOINTÉ DU PROBLEME
DES SCLEROSES LATERALES AMYOTROPHIQUES JUVENILES

Travail du Service de Neurologie de l'Hopital Saint Joseph
Docteur M. BONDUELLE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur ALAJOUANINE





MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMFY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (E.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.),
 RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

Anatomie	MM. CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLÉ (M.F.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique Cancérologique (Inst. G. ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique Cardiologique (BROUSSAIS)	MOUQUIN (M.)
BEAUJON	SICARD (A.)
Cliniques Chirurgicales	COCHIN
Saint-ANTOINE	QUENU (J.)
Hôtel-Dieu	GOSSET (J.)
SALPETRIERE	MENEGAUX (G.)
Clinique de Chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (COCHIN)	FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (BROUSSAIS)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (LAENNEC)	GAUDART d'ALLAINES (P.)
Clinique Endocrinologique (PITIE)	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants Malades)	DECOURT (J.)
	LAMY (M.)

Clinique gynécologique (BROCA)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-LOUIS)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude BERNARD)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-ANNE)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (NECKER)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (BROUSSAIS)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (SALPETRIERE)	ALAJOUANINE (T.)
BROUSSAIS	GENNES (L.de)
COCHIN	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales HOTEL-DIEU	BARIETY (M.)
LARIBOISIÈRE	SOULIE (P.)
PITIE	DREYFUS (G.)
SAINT-ANTOINE	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (BICHAT)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale prophécutique	PASTEUR VALLERY RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (HOTEL-DIEU)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (PITIE)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
BAUDELOQUE	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales PORT ROYAL	N ...
TARNIER	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (HOTEL DIEU)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (LARIBOISIÈRE)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (LAENNEC)	BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile (SALPETRIERE)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-VINCENT-de-PAUL)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (PITIE)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (VAUGIRARD)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-ANTOINE)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (COCHIN)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (Chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (TROUSSEAU)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N ...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES de CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	MM. CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	Melle P. GAUTHIER-VILLARS (Pr.s.ch.)
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H
Bactériologie	NEVOT (A.)
	pr. s. ch.
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	Pr. s. ch.
	POLONOVSKI (J.)
	M. Conf.
	SCHAPIRA (G.)
	M. Conf.
Biologie médicale	BOURLIERE
	M. Conf.

Carcinologie

Dermato-Syphiligraphie

Electro-Radiologie

Embryologie

Hématologie

Histologie

Hydrologie

Hygiène

Maladies infectieuses

Médecine légale

Médecine du Travail

Neuro-Chirurgie

Neurologie

Obstétrique

Ophthalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

DENOIX (P.)

MATHE (G.)

DUPERRAT (B.)

LEDoux-LEBARD (G.)

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

BILSKI-PASQUIER (G.)

DAUSSET (J.)

COUJARD (R.) Pr. s. ch.

MARQUIS (M.)

RACADOT (J.)

CORNET (A.)

BOYER (J.) Pr. s. ch.

CORRE-HURST (Mme L.)

BASTIN (R.)

DUPONT (V.)

DEROBERT (L.) Pr. s. ch.

HADENGUE (A.)

FOURNIER (E.)

GUENIOT (M.)

ALBAHARY (C.)

DAVID (M.)

LHERMITTE (F.)

GRANJON (A.)

HÉRVÉ (E.)

LE LORIER (G.)

MORIN (P.)

MUSSET (R.)

ROBEY (M.)

THOYER-ROZAT (J.)

BREGEAT (P.)

SARAUX (H.)

JUDET (R.)

RAMADIER (J.)

DEBAIN (J.)

BRUMPT (L.C.)

Pr. s. ch.

CHABAUD (A.)

BARCAT (J.)

BINET (J.P.)

CAUCHOIX (J.)

CHATELIN (C.L.)

DUBOST (Ch.)

DUBOST (Cl.)

FAUREL (J.)

FLABEAU (F.)

GERMAIN (A.)

LAURENCE (G.)

Ag. per.

Pathologie chirurgicale

LORTAT-JACOB

LOYGUE

MERCADIER

PERROTIN

ROBERT (H.)

THOMERET

SCHNEIDER (J.)

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale

CROSNIER (J.)

HARTMANN (L.)

LOEPER (J.)

MAURICE (J.)

PLAS (F.)

RICHET (G.)

Pathologie médicale

AUSSANNAIRE (M.)

BOUR (H.)

BOUVIER (J.)

BOUVRAIN (Y.)

BRICAIRE (H.)

BRISAUD (H.)

BROCARD (H.)

BUGE (A.)

CASTAIGNE (P.) M. conf.

CATINAT (J.)

CONTAMIN (F.)

COURY (C.)

FREZAL (J.)

HOUSSET (E.)

LAROCHE (Cl.)

MACREZ (C.)

NICK (J.)

PEQUIGNOT (H.) M. conf.

ROYER (P.)

WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture

JOSEPH (R.)

MANDE (R.)

MUZZICONACCI (P.)

PLONOVSKI (C.)

ROSSIER (A.)

Pharmacologie

LEVY (Melle J.)

Pr. s. ch.

BOISSIER (J.)

LECHAT (P.)

PARROT (J.)

Pr. s. ch.

DEJOURS (P.)

Physiologie

Physique médicale

Pneumo phthisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

GOUGEROT (L.)

M. Conf.

KREIS (B.)

PICHOT (P.)

DUCHE (D.)

DELBARRE (F.)

CERNEA (P.)

CHAPUT (Mme)m.c.agr.

GRELLET (M.)

CHASSAGNE (P.)

LAMOTTE (M.)

QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique Chirurgicale

ABOULKER (P.) Clinique neuro-

SEZE (S.de)

AMELINE (A.) rhumatologique

GRASSET (J.)

HUGUIER (J.)

Clinique obstétr.

LEPAGE (F.)

LEGER (L.)

OLIVIER (C.)

MAYER (M.)

PADOVANI (P.)

MERGER (R.)

POILLEUX (F.)

RAVINA (J.)

ROUX (M.)

Clinique ophtalm.

DESVIGNES (P.)

VERNE (J.M.)

OFFRET (G.)

Clinique médicale

HAGUENEAU (J.) Clinique O.R.L.

MADURO (R.)

Pr. s. ch.

Clinique pédiatrie

LAPLANE (R.)

BOUDIN (G.)

et puériculture

CONTE (M.)

DOMART (A.)

Clinique psychiat.

BARUK (H.)

MILLIEZ (P.)

Clinique urologique

KUSS (R.)

PERRAULT (M.)

RAMBERT (P.)

THIEFFRY (S.)

TURIAF (J.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie

HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.

Path. Chir.

RUDLER (J.)

Biochimie médicale

ETTORI (J.) Pr.à t.pers.

Pr.s.ch.

Secrétaire Général de la Faculté : M. LENA (J.)

Secrétaires : Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.) Melle HURE (A.)

Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque : M. le Docteur HAHN (A)

Conservateurs : Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires : Mme CONTET (J.), Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À la mémoire de :

mon Grand-Père,

le Docteur Gustave FAVERET,

(1857 - 1930)

mon Père,

le Docteur Pierre FAVERET,

(1887 - 1958)

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Professeur de Clinique des Maladies nerveuses à la Faculté de Médecine
de PARIS,

Membre de l'Académie de Médecine,

Avec ma plus profonde gratitude
pour l'enseignement qu'il m'a donné
et pour l'honneur qu'il me fait en
président cette thèse.

A mon Maître :

Monsieur le Docteur BONDUELLE,
Médecin de l'Hôpital Saint - Joseph,
Chef du Service de Neurologie,

Qui a bien voulu me confier le sujet de cette thèse,
et m'aidé de ses conseils,

En témoignage de ma très vive reconnaissance et
de mon respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

E x t e r n e t

Monsieur le Docteur BANZET

Monsieur le Professeur CHEVALLIER

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Professeur Henri BERNARD

Monsieur le Professeur LIAN

Monsieur le Professeur LENEGRE

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Docteur LEVESQUE

Monsieur le Professeur MOUQUIN

I n t e r n e t d e S e i n t - J o s e p h

Monsieur le Docteur BONDUELLE

Monsieur le Professeur Agrégé VIC-DUPONT

Monsieur le Docteur J. L. CAMUS

Monsieur le Docteur LE SOURD

A Monsieur le Professeur Agrégé Paul CASTAIGNE,

A Monsieur le Professeur Agrégé François LHERMITTE,

A Monsieur le Professeur Agrégé DELBARRE,

et à Monsieur le Docteur BOUYGHES.

INTRODUCTION

Les observations de Sclérose latérale amyotrophique (S.L.A.) familiale sont rares, sinon exceptionnelles, et sur leur authenticité pèsent souvent la suspicion et le doute.

Certaines de ces observations en effet, dénommées S.L.A. familiales juvéniles, concernent des enfants et l'on a parfois même confondu formes familiales et formes juvéniles. Pour ces formes de l'enfant, l'âge de début est déjà anormal, si l'on songe que la S.L.A. est une maladie de l'âge moyen de la vie; la symptomatologie en est atypique, n'obéissant pas à la stricte systématisation de la Maladie de CHARGOT; l'évolution, qui peut s'étager sur des dizaines d'années, en est plus atypique encore.

Il est très vraisemblable que la majorité de ces formes, dites S.L.A. familiales juvéniles, entrent dans le groupe des hérédo-dégénérationes spino-cérébelleuses.

En revanche, d'autres observations reproduisent un tableau clinique en tout point comparable à celui des formes sporadiques de la Maladie de CHARGOT, tant par leur début à l'âge adulte et leur évolution relativement rapide et progressive en quelques années, que par leur symptomatologie typique, complète et pure de tout signe aberrant.

Si même, malgré la rigueur de ces observations familiales, ne concernant que des adultes et où l'on voit la maladie se reproduire sur deux, trois et même quatre générations (en particulier de celles publiées durant ces vingt dernières années, dont certaines avec vérification anatomique), on pouvait encore douter de la réalité des formes familiales de la S.L.A., les faits recueillis depuis une dizaine d'années aux Iles Mariannes lèveraient tous les doutes. Dans quelques-unes de ces Iles, dans l'Ile de Guam essentiellement, la fréquence de la S.L.A. est au moins cent fois plus grande que partout ailleurs et plus de la moitié de ces S.L.A. (57 %) se présentent comme des formes familiales que

seul ce caractère familial distingue des formes sporadiques, les unes et les autres reproduisant point par point le tableau classique.

A ces découvertes récentes s'attachent surtout les noms de E.R. KOERNER et de L.T. KURLAND et D.W. MULDER. Ces deux derniers, frappés par les faits de Guem, ont repris l'étude de la S.L.A. familiale, recherché toutes les observations publiées avant eux et fouillé systématiquement les antécédents familiaux de tous les cas de S.L.A. observés à la Mayo Clinic, ce qui leur permit d'apporter plusieurs cas nouveaux particulièrement suggestifs. Leurs travaux remarquables ont été pour nous une source particulièrement précieuse.

C'est à propos d'une observation nouvelle, recueillie dans le Service de Neurologie de l'Hopital Saint-Joseph et rapportée en 1957 à la Société de Neurologie par nos Maîtres M. BONDUELLE et P. BOUYGUES, que nous nous sommes proposés de reprendre la revue et la critique des cas publiés, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

PLAN DE TRAVAIL

I - Dans une première partie, nous examinerons les souches de S.L.A. familiales connues jusqu'à ce jour chez l'adulte,

- résumant, dans un premier chapitre, les observations déjà publiées,
- montrant, dans un second chapitre, qu'un certain nombre de souches sont vraisemblablement méconnues ou ne sont pas publiées, faute de renseignements suffisants,
- commentant, dans un troisième chapitre, les observations jugées valables, pour en dégager les grandes lignes et les points communs et dresser ainsi un tableau d'ensemble de la S.L.A. familiale.

II - Nous réserverons pour une seconde partie l'examen des observations familiales publiées chez l'enfant et dites S.L.A. familiales juvéniles,

- les rappelant d'abord,
- les discutant ensuite
- et soulevant, à leur propos, le problème de l'existence de la S.L.A. juvénile.

III - Dans une troisième et dernière partie, nous étudierons :

- les circonstances étiologiques et les caractères génétiques des formes familiales de la S.L.A.,
- puis leurs rapports avec les formes isolées ou sporadiques,
- pour terminer par un essai de synthèse de la S.L.A. vue sous l'angle pathogénique.

PREMIERE PARTIE

LES
FORMES FAMILIALES
DE LA
SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE
CHEZ L'ADULTE

Chapitre Premier

RAPPEL DES CAS PUBLIÉS

Nous avons recherché dans la littérature médicale toutes les observations publiées sous le nom de formes familiales de la SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (S.L.A.),

Nous y avons ajouté toutes les observations publiées sous un autre nom, mais ayant été, par la suite, considérées comme S.L.A. familiales par divers auteurs, ainsi que toutes les observations que nous avons pu retrouver et qui peuvent faire très sérieusement discuter ce diagnostic.

Nous ne relaterons, dans cette première partie, que les souches où la maladie ne frappe que des adultes, l'examen des souches où les premiers signes apparaissent dès l'enfance devant faire l'objet de la seconde partie de notre travail.

Divers auteurs ont déjà fait de telles revues d'ensemble mais le travail le plus important et le plus complet est, sans aucun doute, celui de KURLAND et MUDLER (1955), exclusivement consacré aux formes de l'adulte. Comme eux, nous avons suivi l'ordre chronologique ; nous n'avons pas retrouvé de souches qu'ils n'aient signalées, sinon des souches publiées depuis leur étude.

Dans cette nouvelle revue, nous allons rencontrer des observations de valeur inégale. Certaines d'entre elles appellent des justifications, des réserves ou des critiques que nous ferons ultérieurement (chapitre III). Certaines avaient été plus ou moins oubliées ou négligées et c'est par l'une de celles-ci, une observation de ARAN, remise au jour par KURLAND et MUDLER, que nous commençons.

Le plus ancien des familiaux de S.L.A. connu semble être le cas observé par DUCHENNE et relaté par ARAN, en 1850, dans ses "Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire : atrophie musculaire progressive" ; il s'agit de l'observation n° VII : "Atrophie générale héréditaire, bronchite intercurrente, mort par asphyxie". Il est étonnant de rapporter cette observation antérieure aux descriptions de CHARCOT ; pourtant, il semble bien s'agir de la maladie de CHARCOT (encore qu'il soit impossible d'en faire la preuve) et son ancienneté lui donne au moins droit à notre respect.

Le malade principal avait été examiné et suivi par DUCHENNE ; il s'agissait d'un homme, capitaine au long cours, chez qui l'affection commença vers l'âge de 43 ans et chez qui l'évolution n'excéda guère deux années. Voici les termes mêmes de DUCHENNE : Il y eut 2 ans, "il éprouva, pour la première fois, dans les membres supérieurs, des crampes, des secousses qui occupaient plus particulièrement les avant-bras ; puis, il s'aperçut que ses bras diminuaient de volume et perdaient de leur force ... L'atrophie se généralisa ; elle n'atteignit cependant qu'en dernier lieu les muscles des membres inférieurs. Dans sa marche, celle avait toujours été précédée de crampes ou de douleurs profondes..."

À son entrée, quoique le malade fut pour ainsi dire à l'état de squelette, il se tenait encore debout et pouvait marcher.... "S'il se trouvait dans la position horizontale, il ne pouvait ni se mettre sur son séant, ni se placer sur le côté. Les membres supérieurs avaient conservé tous les mouvements volontaires ; les mouvements d'opposition étaient seuls perdus". ... "Les mouvements étaient donc conservés dans presque tous les muscles, mais la force y était nulle. Cependant, on pouvait, à l'aide de la galvanisation, faire contracter chaque muscle, à l'exception de ceux qui avaient perdu leurs mouvements volontaires". Il présentait alors quelques petits troubles respiratoires. Peu de temps après, "il fut atteint d'une simple bronchite, presque sans réaction générale, mais qui l'emporta rapidement, par suite de l'accumulation dans les bronches de mucosités dont il ne pouvait se débarrasser par l'expectoration ... L'autopsie n'eut pas lieu."

Il s'agissait d'une maladie familiale : "une de ses sœurs et deux de ses oncles maternels avaient été atteints d'atrophie musculaire généralisée et avaient succombé à cette maladie."

Cette maladie mérite discussion :

- Il s'agit d'une amyotrophie familiale, survenant à l'âge moyen de la vie et entraînant la mort, en deux ans environ, par troubles respiratoires.
- On discerne l'ébauche d'un syndrome bulbaire dans ces troubles respiratoires.
- A en croire cette petite phrase : "jamais il n'y avait eu de contracture", il faudrait conclure qu'il n'y avait pas de syndrome pyramidal. Ce serait oublier que la contracture était, à l'époque, le seul signe d'atteinte pyramidale et qu'elle est souvent peu importante dans la S.L.A., et y manque parfois.
- Reste le syndrome musculaire, avec son amyotrophie considérable et sa conservation relative de la motricité, avec son atteinte élective de l'éminence thénar (l'opposition) : il est tout-à-fait caractéristique.

Au total, on a affaire à une amyotrophie familiale très compatible avec le diagnostic de S.L.A., mais aussi avec une myopathie ; à une époque où l'exploration des reflexes était inconnue, il était fatal qu'ARAN confondît diverses amyotrophies. Toutefois, nous forons remarquer que la survenue après 40 ans, la rapidité de l'évolution - en 2 ans - l'existence de crampes et de douleurs musculaires, ainsi que de "secousses" - qui désignent probablement nos fibrillations - sont, non pas prises isolément, mais replacées dans l'ensemble de ce tableau, de très forts arguments, sinon des arguments formels, en faveur du diagnostic de S.L.A.

Nous croyons donc pouvoir conclure à une S.L.A. très probable.

CAS N° 2

Famille d'OSLER et BROWN (1880-1951)

Cette famille des Etats-Unis, la famille FARR, fut étudiée successivement par OSLER, en 1880, puis par Madeleine BROWN, en 1951 ; l'étude complète porte sur trois générations ; on y compte 17 cas d'"amyotrophie musculaire progressive" - 11 hommes et 6 femmes -. Les âges extrêmes de décès du fait de la maladie sont de 27 et 61 ans, l'âge moyen de 45 ans ; les âges de début ne sont pas connus, de même que la durée d'évolution des cas.

On ne connaît la séméiologie que pour les deux principaux cas et seulement de façon très succincte :

- Le premier cas est celui du malade d'OSLER, un cultivateur de 47 ans, nommé Erasto FARR, qui présentait une amyotrophie du membre inférieur gauche avec diminution importante de la force musculaire et fibrillations ; il avait aussi des fibrillations dans les trois autres membres. L'évolution dura depuis un an quand OSLER l'examina.
- Le cas retrouvé par Madeline BROWN, cas de Massachusetts General Hospital, rapporté en 1905, était celui d'un neveu d'Erasto FARR, un artisan de 35 ans, qui avait une parésie des cuisses avec fibrillations et sans troubles sensitifs. Le rotulien droit était faible et le gauche vif. Il n'y avait pas de clonus, les cutanés plantaires étaient normaux.

Quinze autres membres de la famille seraient morts d'atrophie musculaire progressive.

Aucune autopsie ne vient à l'appui de cette observation trop incomplète pour être retenue.

CAS N° 3.

Famille de HAMMOND et BROWN (1881-1951)

En même temps que celle de la famille FARR, Madeline BROWN a repris l'étude d'une autre famille, la famille WETHERBEE, déjà rapportée par HAMMOND en 1881. Malheureusement, comme dans le cas précédent, des doutes subsistent sur la nature exacte du mal, malgré la survenue, à la quarantaine, et l'évolution en deux à trois ans, d'une amyotrophie progressive avec diminution de la force musculaire et "tremblement musculaire", sans troubles sensitifs, chez 9 malades étalés sur 4 générations, malgré aussi le début très significatif chez le principal malade au niveau de l'émence thénar.

Il s'agit de malades observés entre 1872 et 1874, juste au moment où CHARCOT achevait l'individualisation de sa maladie et qui furent étiquetées "Atrophie musculaire progressive".

En plus du syndrome amyotrophique, on croit distinguer chez eux, dans les troubles respiratoires terminaux, un syndrome bulbeux

mais il n'est pas possible de mettre en évidence de syndrome pyramidal. La nature neurogène de l'amyotrophie ne peut être prouvée à coup sûr et si le diagnostic de S.L.A. est le plus vraisemblable, il ne peut se fonder que sur des impressions d'ensemble : âge d'apparition, allure évolutive, topographie et non sur des critères précis et indiscutables.

Aucun examen anatomo-pathologique n'accompagne ces examens cliniques succincts.

Quant au caractère familial, il était si évident que cette maladie fut l'objet d'une description de la part d'un des malades lui-même, qui l'appela "le Mal des WETHERBEE" ; il en notait le progression fatale sur lui-même, comme il l'avait décrit, d'après ses souvenirs et la tradition familiale, chez son arrière-grand-père, deux grands-oncles et deux grand'tantes, son père.

Après la mort de ce malade si douloureusement lucide, sa sœur et de ses frères puînés consultèrent à leur tour pour les premiers signes du mal.

CAS N° 4 et 4 bis

CAS de COWERS (1888)

C'est dans le cadre nosologique de l'"atrophie musculaire spinale chronique" c'est-à-dire de l'atrophie d'ARAN-DUCHENNE, que COWERS place deux cas familiaux :

- Le premier : concerne une femme "dont la mère mourut d'une atrophie semblable" ;
- Le second : vérifié par l'examen histologique des coupes de moëlle, un malade dont le frère avait succombé à une "maladie chronique de la moëlle, comportant un déficit".

On ne sait rien de plus et ce n'est pas suffisant pour retenir ces cas.

Avec le cas publié en 1889 par BERNHARDT comme une "forme héréditaire de paralysie spinale et bulbaire", nous arrivons à la première observation vraiment convaincante de S.L.A. familiale.

BERNHARDT a observé lui-même trois des malades :

PREMIER MALADE : "SOHN P." (II-1, arbre généalogique).

C'était un homme de 40 ans environ, qui présente une paralysie labio-glosso-laryngée absolument caractéristique associée à une petite parésie de la main droite et à des fibrillations de l'époule droite. Les réflexes rotuliens étaient un peu vifs (présumons que, dans cette famille, l'examen des réflexes se limitait à la recherche des réflexes rotuliens ; l'étude des réflexes en était encore à ses débuts et BABINSKI n'avait pas encore décrit son signe). L'évolution se fit progressivement et sans rémission vers la mort en 1 an 1/2 à 2 ans.

DEUXIEME MALADE : "SOHN L." (III/B-4)

C'était un homme de 32 ans, dont le père était cousin germain du malade précédent. Il présentait depuis quelques mois une paralysie et une amyotrophie des muscles de la ceinture scapulaire, du cou et de la nuque ; au niveau des bras, des avant-bras et des mains, il n'y avait qu'une très légère diminution de la force musculaire. Les réflexes rotuliens étaient normaux. Il y avait déjà une lenteur de la parole, premier signe d'une paralysie bulbaire, dont l'évolution se fit progressivement vers la mort en 2 ans.

TROISIEME MALADE "HERR B1." également fils d'une autre cousine germaine du premier malade (III/B-7).

Agé de 36 ou 37 ans, il se plaignait, depuis plus d'un an, d'une lourdeur de la tête et d'une faiblesse du cou. Il avait une amyotrophie évidente du cou et de la ceinture scapulaire et un syndrome bulbaire déjà indiscutable : difficulté de la mastication et de la déglutition, hypersalivation et atrophie linguale, légère dyspnée. On ne voyait pas de fibrillations. Les rotuliens étaient normaux. Le malade mourut trois mois plus tard, soit 2 ans après le début.

Signalons que les trois malades avaient des troubles électriques. Aucun d'eux ne fut autopsié.

BERNHARDT apprit que la mère du deuxième malade et celle du troisième étaient sœurs et que toutes étaient mortes à la cinquantaine.

- La première : "Frau L." : avait une paralysie et une atrophie des membres supérieurs et de la nuque et une légère difficulté de la marche (II-3) ;
- La seconde : "Frau Bl" : d'une maladie de la moëlle épinière dont la nature exacte n'était pas connue (II-4).

Enfin, un frère du troisième malade, III/B-6, avait, d'après le médecin de famille, une abolition des rotulations.

BERNHARDT discutait longuement le diagnostic. Il estimait qu'il avait, à coup sûr, affaire à une atteinte nerveuse et non pas musculaire et il le situait au niveau des cellules ganglionnaires des cornes antérieures de la moëlle (rappelant la signification des fibrillations). Il éliminait les diagnostics de myopathies et de maladie de CHARCOT-MARIE (déjà connue) et ne discutait qu'entre S.L.A., rappelant les premières publications qui paraissaient alors sur cette affection, et Amyotrophie spinale progressive. Il relevait contre la S.L.A. l'absence de manifestations spasmodiques (seul signe alors connu d'atteinte pyramidale) et aussi le caractère familial ; il faisait observer qu'un "auteur français, DEJERINE, qui s'est spécialement occupé de la question de l'hérédité dans les maladies du système nerveux, remarque que, ni dans la S.L.A., ni dans l'atrophie musculaire progressive, qu'elle soit du type ARANDUCHENNE ou qu'elle soit du type scapulo-huméral de VULPIAN, ni dans la paralysie labio-glosso-laryngée, on ne met en évidence de facteur héréditaire, au contraire de ce qui s'observe dans les myopathies." Et l'auteur concluait qu'il croyait avoir décrit une forme héréditaire d'atrophie musculaire progressive compliquée de paralysie bulbaire, nettement distincte des myopathies, touchant la musculature de la nuque et les noyaux des nerfs bulbaires et évoluent rapidement vers la mort. Pour lui, son caractère héréditaire le séparerait des types alors connus d'atrophie musculaire progressive.

L'observation de BERNHARDT, remarquable de précision et de rigueur, constitue, à n'en pas douter, la première observation certaine de S.L.A. familiale.

En 1904, BRUINING publie deux cas de "poliomyélite antérieure chronique" chez un père et son fils. En fait, il s'agissait bel et bien de S.L.A. L'évolution courte - 18 mois pour le père, 15 mois pour le fils - n'est pas celle d'une poliomyélite antérieure chronique au sens où les auteurs français contemporains l'entendent, poliomyélite dont la principale différence avec la S.L.A. reste justement une évolution très prolongée, pendant dix ans et plus. Chez le père, d'ailleurs, l'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic en révélant, à côté de l'atteinte de la corne antérieure, celle du faisceau pyramidal, mais cette dernière atteinte restait fort discrète et c'est la raison pour laquelle l'auteur rejetait le diagnostic de S.L.A.

- Le père était un mâçon, chez qui apparut, à 45 ans, une parésie constamment progressive avec amyotrophie et fibrillations de la racine du membre inférieur droit, où le réflexe rotulien était diminué. Après six mois, le processus avait gagné les extrémités distales des membres supérieurs où les réflexes tendineux étaient à peu près normaux. Il n'y avait pas de signe de Babinski.

Ce malade ne présente aucun trouble sensitif, ni aucun syndrome infectieux.

Par la suite, survinrent des troubles de la respiration et de la phonation et la mort se produisit, 18 mois après le début, par "bronchite et pneumonie".

On fit l'autopsie, mais on se contenta de l'examen de la moëlle, sans faire celui de l'encéphale. On découvrit une importante raréfaction des cellules des cornes antérieures et une légère démyélinisation des faisceaux pyramidaux croisés et directs. Les faisceaux cérébelleux et les cordons postérieurs étaient normaux. Il n'y avait aucune réaction inflammatoire.

- Chez le fils, l'aîné de treize enfants, le début se situe vers 23 ans et se fait par une parésie et une amyotrophie de la nuque, qui s'étend progressivement aux épaules, aux bras, aux avant-bras, aux mains, qui s'aggrave et qui, au bout de 9 mois, aboutit à une paralyse presque complète des membres supérieurs, notamment des petits muscles des mains et des muscles du thorax. Il existait des secousses fibrillaires dans les muscles des bras. On retrouvait les réflexes tendineux des

membres supérieurs qui ne paraissent pas exagérés. Les membres inférieurs étaient indemnes. Il n'y avait pas de troubles sensitifs. Après 15 mois d'évolution, ce jeune homme succomba à une infection pulmonaire, après avoir présenté quelques troubles de la déglutition. On ne fit pas l'autopsie.

BRUINING ne donne aucun autre renseignement sur la famille.

Ainsi, nous sommes ici en présence :

- 1.- D'un cas de S.L.A. certain et vérifié chez le père ; atteinte clinique du neurone moteur périphérique et des noyaux moteurs des dernières paires crâniennes ; atteinte anatomique importante des cellules de la corne antérieure et plus légère des fibres du faisceau pyramidal ; âge de début, pureté du syndrome moteur, rapidité d'évolution sont bien de la S.L.A.
- 2.- D'un cas d'amyotrophie neurogène, mais avec conservation des réflexes, rapidement évolutive, frappant les membres supérieurs et le nuque, suivie de mort, vraisemblablement par troubles bulbaire respiratoires. Nous ne retrouvons ici que deux des syndromes ; le début est plus précoce qu'il n'est habituel dans la S.L.A. ; mais rien de tout cela n'est incompatible avec ce diagnostic et nous pensons qu'on peut intégrer le cas du fils, comme celui du père, dans le cadre de la maladie de CHARCOT, où ils peuvent trouver place tous deux parmi les formes pseudo-poliomyélitiques.

CAS N° 7

Famille de DANA (1914)

En 1914, DANA rapporta un "cas d'amyotrophie familiale" qu'il appelle "New (familial) form of progressive spinal myopathy", pour éviter, malgré la tentation qu'il en a, de le classer parmi les "poliomyélites antérieures chroniques". Il considérait en effet son cas comme proche de celles-ci au point de vue clinique, mais il ajoutait que la poliomyélite antérieure chronique n'était pas une maladie héréditaire, bien qu'à sa connaissance, dans certains cas, BRUINING (il s'agit du cas précédent) et FUCHS (il s'agit du cas n° 12 des formes juvéniles) en eussent rapporté des cas chez un père et son fils, et que la maladie de WERDNIG-HOFFMANN pût en représenter le type infantile et familial. Il n'en considérait pas moins son cas comme une atteinte de la corne antérieure de la moelle et

c'est comme tel qu'il le place dans une classification des affections familiales dégénératives du système nerveux (et non pas parmi les dystrophies primitives, auxquelles nous réservons maintenant ce nom de myopathie).

Cette discussion de DANA est de peu d'intérêt aujourd'hui ; nous ne la rappelons que pour expliquer le titre de son travail. Ce qui compte pour nous ce sont les faits rapportés.

Le malade de DANA (IV-7 : arbre généalogique), était une infirmière de 53 ans, chez laquelle s'était installé, en quatre mois, un déficit moteur de la loge antérieure de la cuisse gauche et de toute la jambe gauche ; cette paralysie s'accompagnait d'une amyotrophie dans les territoires paralysés et d'une abolition du rotulien gauche et des deux achilléens. Ce début unilatéral et cette abolition précoce des réflexes tendineux suffiraient à éliminer le diagnostic de myopathie, s'il le fallait - il n'est pas question de l'état des réflexes idio-musculaires -. Il y avait des fibrillations, peu nombreuses, semble-t-il, mais il y en eut beaucoup plus dans la suite de l'évolution et l'auteur insiste sur ce que leur fréquence avait de désagréable pour ce malade. Il n'y avait ni clonus, ni signe de Babinski, aucun trouble sphinctérien, ni sensitif ; aucune atteinte des nerfs crâniens à ce stade. Numération et formule sanguines, réaction de Wasserman normales.

L'état de cette malade continua de s'aggraver ; deux mois plus tard, la cuisse droite était prise et elle avait une paralysie des doigts de la main gauche. La plupart des muscles atrophiés étaient le siège d'une réaction de dégénérescence, complète ou incomplète. Elle sortit à ce moment-là de l'hôpital et DANA apprit plus tard qu'un mois après sa sortie, les membres supérieurs avaient commencé de s'atrophier et que dix mois après le début de sa maladie, elle était morte de "paralysie bulbaire".

Neuf autres membres de la famille auraient présenté la même maladie et en seraient morts à des âges allant de 35 à 53 ans, avec un âge moyen de 44 ans ; chez la mère, on sut que les mains, les jambes et le bulbe avaient successivement été atteints ; la durée d'évolution, chaque fois qu'elle put être connue, avait été de un an. Ces cas s'étalent sur trois générations et l'arbre généalogique montre leur répartition,

Rétrospectivement, il paraît tout à fait légitime de considérer cette affection comme une S.L.A., à forme pseudo-polynévritique chez la principale malade, malgré l'absence de signes pyramidaux et l'absence de contrôle anatomique ; âge de début, allure évolutive sont bien de la S.L.A., l'atteinte de la corne antérieure, ne fait pas de doute et des troubles bulbaires entraîneront vite la mort.

CAS N° 8

Famille de ROBINSON (1917)

L'observation de ROBINSON est incomplète, le diagnostic très probable, mais pas absolument prouvé.

ROBINSON a rapporté, en 1917, le cas d'un homme de 36 ans, atteint d'amyotrophie progressive des membres supérieurs, ayant débuté à la main droite, avec fibrillations, sans douleurs, sans troubles sensitifs objectifs, sans troubles de la coordination. L'évolution fut progressive et fatale en 18 mois : il mourut de paralysie respiratoire. L'auteur signale l'absence de signes pyramidaux ; il ne mentionne pas l'état des réflexes.

Le père, le demi-frère du père et la mère de ceux-ci étaient morts de la même affection aux âges respectifs de 47, 51 et 57 ans et, après des évolutions respectives de 18 mois, 1 an et 1 an également. Tous trois aussi avaient noté les premiers signes au membre supérieur droit.

Deux points particuliers méritent d'être soulignés :

- l'existence d'un type évolutif constant (début par le membre supérieur droit)
- et la tendance à l'abaissement de l'âge de début à chaque nouvelle génération.

CAS N° 9

Famille de HAMILTON (1918)

Au contraire, avec la famille de HAMILTON, nous avons affaire à un cas certain et vérifié de S.L.A.

L'interrogatoire apprenait que le mère, le grand-mère et une tante maternelle étaient mortes d'une maladie semblable à celle du malade observé par HAMILTON.

Ce malade, à 30 ans, commençait à présenter une parésie, bientôt accompagnée d'une amyotrophie, au niveau de la racine antérieure de la cuisse gauche. Les troubles gagnèrent successivement la jambe, le main, le bras gauche, la face et la langue et enfin le membre supérieur droit. Il existait des fibrillations. Aucun trouble sensitif. Les réflexes tendineux étaient diminués ou abolis, dans les territoires atteints et à peu près normaux ailleurs ; les cutanés plantaires donnaient une réponse en flexion. Il n'y avait pas de clonus.

Quelques semaines avant la mort, il y avait une paralyse et une amyotrophie très importantes au niveau des membres gauches, plus modérée au niveau du membre supérieur droit, de la face et de la langue ; il y avait aussi une dyspnée et une dysphagie, ainsi qu'un nystagmus dans le regard latéral droit qui venait d'apparaître. La respiration devint de plus en plus pénible et le malade mourut. L'évolution avait duré un an.

Cette observation clinique, un peu sommaire, comporte heureusement un complément anatomique. A l'autopsie, le cerveau et le moëlle se montrèrent macroscopiquement normaux. L'examen histologique révéla, dans la moëlle, une raréfaction, plus marquée du côté gauche, des cellules ganglionnaires des cornes antérieures et latérales et aussi, dans une certaine mesure, de la colonne de CLARKE ; les cellules restantes des cornes antérieures et latérales présentaient de très gros signes de dégénérescence. Les cordons antéro-latéraux, spécialement au niveau des faisceaux pyramidaux direct et croisé, étaient démyélinisés (rapportons, à ce propos, qu'il n'y avait pas de signes cliniques d'atteinte pyramidale). Dans les muscles atrophiés, des fibres dégénérées à des degrés différents coexistaient avec des fibres normales ; dans les fibres dégénérées, le nombre des noyaux périphériques était très augmenté.

CAS N° 10

Famille de BREMER (1922)

BREMER, en 1922, décrivit une affection familiale dont il retrouvait 11 cas dans 2 générations et qu'il présente comme "une forme spastique d'hérédodégénération du système nerveux qui, cliniquement, se rapproche de la S.L.A."

De cette famille allemande, que l'auteur désigne sous le nom de "MONTAG", deux membres ont été l'objet d'un examen clinique détaillé : ce sont deux frères (III-13 et III-14 arbre généalogique)

- III-13 :

Jusqu'à 22 ans, cet homme avait été bien portant. C'est alors qu'il remarque qu'il ne marche plus aussi bien qu'avant et mit la chose sur le compte d'un traumatisme récent ; ses jambes devenaient lourdes par intermittence. En même temps, il remarque une fonte des masses musculaires des mollets.

Quatre ans après ce début, les mains se prirent à leur tour : la force y diminua, les muscles s'atrophierent. Puis, ce fut le tour de la parole qui devint "difficile".

Mais, huit ans après les premiers signes, c'est-à-dire vers 30 ans, les troubles restaient encore si discrets qu'il fut mobilisé pendant la guerre. Toutefois, après 8 semaines de service, on le réforme : "le demi-tour m'étoit impossible" disait-il. Le mal s'aggrave alors plus rapidement et vers 33 ou 34 ans, il étoit très impotent. En outre, depuis plusieurs années, sa vue baïssoit.

Quand BREMER le vit, il avoit 38 ans ; il marchait très difficilement et stoppait. A l'examen, l'atrophie des jambes étoit évidente et symétrique, les rotations légèrement exagérées des deux côtés et les achilléens normaux ; il n'y avoit pas de signe de Babinski ; la mobilisation passive mettoit en évidence "une légère mais significative contracture". Aux membres supérieurs, amyotrophie à prédominance distale, particulièrement marquée au niveau des petits muscles des mains, plus importante du côté droit ; réflexes tendineux normaux et symétriques ; le tonus musculaire paroissoit légèrement diminué. Il n'est pas fait mention de fibrillations. Au niveau des paires crâniennes, parole lente et comme "hêchée", pas de nystagmus, papilles décolorées dans le champ temporal, décoloration que les ophtalmologistes considéroient comme "pathologique". Par ailleurs, ni troubles sensitifs, ni tremblement, ni ataxie, ni troubles psychiques ; l'électro-diagnostic montrait une inexcitabilité ou une hypoexcitation faradiques des muscles atrophiés et leur hypoexcitabilité galvanique. Signalons enfin que ce malade présentait des tics.

Le frère du malade précédent avait commencé à remarquer une légère fatigabilité à la marche entre 12 et 15 ans environ; fatigabilité qui s'aggravait petit à petit; mais, à 25 ans, il était encore très valide puisqu'il fut lui aussi mobilisé. C'est alors qu'il lui arriva de rester "à la traine" au cours des marches et qu'il se aperçut d'une difficulté de l'élocution. D'abord considéré comme simpletoux, il est finalement réformé et l'organicité admise. Après la guerre, son état ne s'aggrave guère et, quand BREMER le vit, il travaillait encore comme tourneur, mais se plaignait d'être gêné en hiver parce que, disait-il, "le bras et la jambe droits sont un peu comme morts". Il avait alors 30 ans.

A l'examen, la force musculaire était diminuée aux membres inférieurs, mais les masses musculaires restaient bien dessinées; les rotuliens étaient très exagérés, les achilléens vifs des deux côtés; il y avait un clonus des pieds et un signe de Babinski bilatéral; la mobilisation passive mettait en évidence une contracture "significative". Aux membres supérieurs, amyotrophie des petits muscles de la main droite; "particulièrement touchés sont l'éminence thénar et le premier espace interosseux"; diminution de la force des deux bras, surtout à droite; stylo-radial, très exagéré des deux côtés; pas de contracture. Au niveau des paires crâniennes, "parole hachée, ralentie, pénible et comme explosive", "strabisme peu important sans diplopie; les mouvements oculaires sont libres"; "les deux pupilles apparaissent déformées, surtout la droite". Pour le reste, pas de troubles sensitifs, pas d'etaxie, pas de tremblement, quelques tics, pas de troubles psychiques.

Dans cette famille, du côté maternel seulement, neuf autres personnes semblent avoir été atteintes de la maladie familiale,

- Six avaient eu de longues années durant une atteinte isolée des membres inférieurs, dont la mère des deux malades précédents qui avait, depuis la vingtième année une "raideur des jambes" et rien d'autre et qui était morte à 58 ans d'une maladie de coeur (forme pyramidale pure);

- trois autres avaient une atteinte des membres supérieurs:

o un oncle (II-2) chez qui, à 40 ans, s'installe une paralysie progressive des mains et qui vivait encore à 63 ans;

o une tante (II-3) qui marchait avec peine et qui, dans les dernières années, avait été paralysée des mains, mais qui était morte à 60 ans d'un cancer pelvien.

- un cousin (III-11), âgé de 30 ans, complètement paralysé des membres droits avec une amyotrophie de la main et dont la maladie avait une évolution progressive.

PLUSIEURS REMARQUES S'IMPOSENT à propos de cette famille :

- On retrouve, chez les deux principaux malades, un syndrome amyotrophique et un syndrome pyramidal - celui-ci très fruste pour III-13, mais les troubles sus-spinaux ne sont pas ceux qu'on est habitué à trouver dans le S.L.A., pas de paralysie labio-glosso-laryngée, mais une parole pénible et haéchée et des modifications papillaires, atrophie optique pour III-13, déformation papillaire pour III-14.
- On remarque, chez tous les malades, une très longue évolution, étalée sur plusieurs dizaines d'années, qui ne semble pas fatale puisque ceux des malades qui étoient morts avaient succombé à une affection sans rapport avec le mal familial.
- Chez la plupart des malades, l'âge de début est assez bas et l'âge moyen de début de 29 ans.

Par l'atypie de certains symptômes, par la longueur de l'évolution et le début assez précoce, cette maladie diffère profondément de la S.L.A. et l'on ne peut la considérer comme telle. Nous reviendrons sur ce cas dans le chapitre que nous consacrerons aux formes juvéniles.

CAS N° 11

Famille de MONTANARO et LOPEZ (1931)

Au contraire, la famille décrite par MONTANARO et LOPEZ en 1931 offre un bon exemple de S.L.A. frappant plusieurs membres de la même famille. Le diagnostic ne peut être mis en doute bien qu'il soit resté purement clinique. On est cependant obligé de faire remarquer que l'âge de début est plus précoce que d'ordinaire et se situe de 19 à 29 ans et que la description clinique manque un peu de détails.

Les auteurs rapportent le cas d'un père et de trois de ses fils,

- Le père, argentin de souche espagnole, étoit mort de "Maladie de CHARCOT à début bulbaire" à l'âge de 33 ans.

- Le fils aîné présente, à 29 ans, une maladie qui commence par une paralysie bulbaire ; l'affection s'étendit ensuite aux membres supérieurs où apparut une amyotrophie progressive ; aux membres inférieurs, les réflexes tendineux étaient exagérés, mais il n'y avait pas de signe de Babinski. Le L.C.R. était normal. La mort se produisit après 2 ans d'évolution.

- Le second fils eut, à 25 ans, une amyotrophie du bras droit qui gagna ensuite le bras gauche. Il mourut dans un syndrome d'insuffisamment respiratoire 2 ans après le début.

- Le troisième fils mourut à 22 ans, 3 ans après le début d'une affection caractérisée par une amyotrophie progressive des membres supérieurs et, plus tard, par un "syndrome bulbaire".

- Le quatrième fils, à 21 ans, était encore indemne ; il n'y avait pas d'autres enfants. On ne retrouvait pas d'antécédents de S.L.A. du côté maternel.

CAS N° 12

Famille de LOWELL (1932)

En 1932, LOWELL rapporte le cas d'une paralysie labio-glosso-laryngée familiale.

Se malade était une femme de 66 ans, dont la paralysie labio-glosso-laryngée remontait à 6 mois. "Les commissures labiales bevaient et la lèvre inférieure éversée facilitait cet abondant écoulement de salive... La langue, non déviée, ne pouvait être tirée au-delà des arcades dentaires. Elle était incomplètement atrophiée, paraissait spongieuse et présentait d'incessantes fibrillations. La parole était très dysarthrique, la déglutition lente et pénible, les muscles du pharynx parésités et la voile ne se contractait que faiblement de façon symétrique".

Par ailleurs, il y avait une légère et symétrique exagération des réflexes rotuliens sans signe de Babinski et sans aucun autre signe pyramidal. Pas de troubles sensitifs ; B.W. négatif dans le sens.

L'auteur suivit 5 mois sa malade : l'état ne fit que s'aggraver : elle devint complètement aphone et dut s'exprimer par écrit. Il y avait 13 mois qu'elle était malade et elle ne semblait plus devoir vivre longtemps.

"L'histoire de la famille" est frappante : la mère de la malade avait eu une affection analogue et en était morte à 65 ans, après un an d'évolution. Un frère de la mère mourut aussi au même âge, de cette même maladie, et son fils succomba de même à la cinquantaine. Il n'y avait aucune autre affection neurologique dans la famille".

L'observation de LOVELL est cliniquement assez précise, encore que l'état des réflexes naso-palpébral et mentonnier n'y soit pas indiqué, mais il manque la fin de l'évolution et l'autopsie. Nous en avons cependant assez pour affirmer qu'il s'agissait d'une paralysie bulbaire progressive avec atteinte nucléaire pure et sans atteinte décelable des faisceaux pyramidaux (la vivacité des rotuliens peuvent être fort banale). L'âge de début, l'évolution rapide sont comparables à ce qu'on voit dans la maladie de CHARCOT. Il s'agit là d'une maladie de DUCHENNE à forme familiale, maladie dont on fait souvent une forme bulbaire pure de la S.L.A. : son caractère familial n'est pas contestable non plus.

CNS N° 13

Famille de PAULIAN et CARDAS (1934)

PAULIAN et CARDAS publient, en 1934, deux cas de "Syndrome de S.L.A. : type monoplégique, brachial et familial" chez deux sœurs roumaines, âgées respectivement de 23 et 22 ans.

- La maladie de l'aînée avait commencé 8 à 10 mois avant que les auteurs ne la vissent, par des douleurs dont le siège et l'intensité, probablement très modérée, ne sont pas précisés et une diminution de la force musculaire de l'extrémité distale du membre supérieur gauche. Un mois plus tard, les douleurs s'étendent au membre inférieur gauche. En quelques mois, s'installe une atrophie de la main gauche et, lorsque PAULIAN et CARDAS l'examinèrent, cette jeune fille présentait une amyotrophie type ARAN-DUCHENNE du membre supérieur gauche. Il existait, dans le territoire amyotrophié, des "contractions fibrillaires". Les stylo-radiaux étaient vifs, mais le gauche plus que le droit, les cubitoux pronateurs et les tricipitaux étaient également vifs des deux côtés. Aux membres inférieurs, rotuliens vifs et achilléens normaux ; il existait

un "léger préclonus du pied et de la rotule à gauche." Le cutané-plantaire était à droite en flexion et à gauche indifférent. Le reste de l'examen neurologique était normal, ainsi que les réactions humérales dans le sang et le L.C.R.

L'électro-diagnostic révélait une "hyperexcitabilité électrique faradique et galvanique à gauche ; pas de réaction nette de dégénérescence." L'examen radiographique de la colonne cervicale découvrit un "pont osseux ondulé unissant les apophyses transverses des vertèbres cervicales."

- La cadette, âgée de 22 ans, fut hospitalisée un mois après sa sœur pour une parésie de la main gauche avec une légère atrophie de l'éminence thénar et du premier espace interosseux. Les réflexes tendineux étaient "vifs à gauche", le cutané-plantaire en flexion bilatérale. Là aussi, existaient des douleurs du membre supérieur gauche mais en revanche aucune anomalie du rachis cervical. Le reste de l'examen était normal.

Les auteurs commentaient ainsi ces deux cas :

"L'atrophie musculaire ressemble à celle d'ARAN-DUCHENNE, débute chez les deux malades par l'éminence thénar gauche pour s'étendre vers la racine du membre, avec des contractions fibrillaires dans les muscles atrophiés et des réflexes vifs du même côté. L'exagération des réflexes ostéo-tendineux rappelle celle de la S.L.A."

Les auteurs rappelaient ensuite que P. MARIE avait décrit à la S.L.A. une forme hémiplegique que GENTIANI et ALAJOUANINE, en 1923, avaient publié un cas à forme monoplegique, que J. D'AGNELE et P. CAMBIER, en 1933, avaient rapporté un cas à prédominance unilatérale avec troubles de la sensibilité subjective à type de douleurs. Toutefois, ils n'osent pas conclure à une S.L.A. vraie et se contentent, comme on l'a vu, de l'étiquette "Syndrome de S.L.A.". So ce syndrome, ils ajoutent que "l'étiologie est obscure", que les "infections neurotropes paraissent plausibles".

Il est regrettable que ce cas ait été publié sans que l'évolution ait été plus longtemps suivie. De cette évolution, nous savons seulement ceci : "L'évolution dans nos cas est extrêmement lente". En réalité, on ne peut savoir ce qu'il en fut, puisque la publication date de Juin 1934 et que les cas furent observés en décembre 1933 et janvier 1934.

On peut conclure en constatant que les modifications du rachis cervical chez l'enfée, qui pouvaient être incriminées comme facteur causal de ce syndrome (myélo et radiculopathie par cervicoarthrose) ne se retrouvent pas chez la cadette, qui avait pourtant des troubles analogues, et que l'affection semble primitive. Car l'étiologie infectieuse, avancée par les auteurs, n'est pas très plausible en l'absence de toute modification du L.C.R. à un stade certes tardif mais où la maladie continuait d'évoluer. Les caractères un peu particuliers du syndrome ne sont pas incompatibles avec le diagnostic de S.L.A. et celui-ci reste possible sans pouvoir être affirmé. Quant au caractère familial, en l'absence de cause infectieuse, il ne fait pas de doute et la similitude topographique et l'isochronie d'apparition, le rendent quasi certain.

CAS N° 14

Famille de VIALETTA (1936)

En 1936, VIALETTA a rapporté un cas de paralysie bulbeuse progressive familiale de l'adulte jeune. Il s'agit d'un cas très particulier, manifestement très proche de ce que nous observerons chez l'enfant, mais que nous croyons devoir rapporter ici, puisque par convention, nous avons choisi de relater dans la première partie de notre étude, en même temps que les cas de S.L.A. familiale de l'adulte, les cas de paralysie bulbeuse progressive de l'adulte.

Cette souche compte trois sœurs atteintes de paralysie bulbeuse progressive. Ces trois sœurs appartenaient à une grâtie de 14 enfants, dont deux étaient morts en bas âge. Il n'y avait pas d'autres cas connus chez les ascendants et les collatéraux (arbre complet, portant sur cinq générations, reproduit avec la publication de VIALETTA). Lorsque le cas fut rapporté, les trois malades vivaient encore et avaient respectivement 41, 37 et 40 ans.

- La première malade, Giulio B... mère de deux filles bien portantes de 10 et 9 ans, présentait une parésie faciale bilatérale, plus importante à gauche, portant sur les branches supérieure et inférieure du facial, un ptosis bilatéral, plus important à droite, une parésie de la latéralité du regard dans les mouvements extrêmes, une parésie des masseters, une parésie du voile, une dysarthrie, une dysphagie, une parésie des cordes vocales, une atrophie linguale avec fasciculations.

Il y avait aussi une hypoesthésie à la douleur dans le territoire du trijumeau et une surdité.

La musculature de la face était le siège d'une hypoexcitabilité galvanique et faradique.

L'évolution avait été progressive ; le début remontait à 5 ans et s'était fait, vers l'âge de 35 ou 36 ans par la dysarthrie.

Il n'y avait rien d'autre sauf des troubles psychiques : délire de persécution et hallucinations auditives et cénesthétiques.

- La seconde malade, LUIGIA B..., célibataire, avait une paralysie faciale droite de type périphérique, portant sur les branches supérieure et inférieure, une parésie des cordes vocales, de petits troubles respiratoires à l'effort et par crises asthmatiformes, une atrophie linguale avec des fasciculations. Elle avait également une surdité et des hallucinations auditives.

En outre, on pouvait constater une atrophie modérée des sterno-cléido-mastoïdiens. Le début remontant à l'âge de 30 ans environ et l'évolution durait depuis 4 ou 5 ans ; les premiers troubles avaient été les troubles de la parole.

- La troisième malade, LINDA B..., mère de deux fils bien portants de 17 et 10 ans, avait une parésie faciale droite, de petits troubles de la déglutition et de la parole et rien d'autre sauf de très légers troubles de l'audition et une hypoexcitabilité vestibulaire droite.

Il n'y avait pas de troubles psychiques.

Elle avait 35 ans et le début était tout récent, un an au plus.

Ces trois malades n'avaient ni déficit moteur des membres, ni signes pyramidaux, ni troubles sensitifs (sauf l'hypoesthésie du V dans la première), ni troubles de la coordination.

Toutes trois avaient un B.W. négatif et les deux premières un L.C.R. normal ; la troisième n'eut pas de P.L.

Il semble que les troubles de l'ouïe aient été les premiers en date et soient apparus vers 30 ans. Un autre membre de la fratrie, mort jeune, avait eu lui aussi une surdité.

N.B. - L'arbre généalogique reproduit par l'auteur, donne des âges un peu différents que ceux qui ressortent des observations ; la différence est minime.

L'auteur citait les cas familiaux antérieurs de BERNHARDT (n° 5) et de LOVELL (n° 12).

En fait, l'observation de VIALETTA se distingue nettement de ces deux dernières observations, ainsi que de la famille P... de KURLAND et MULDER (n° 38). Il ne s'agit pas ici d'une paralysie labio-glosso-laryngée typique : l'atteinte des noyaux moteurs et des nerfs crâniens remonte plus haut (III, paralysie de la latéralité) et touche le noyau sensitif du V ; elle s'accompagne également de surdité et d'hallucinations auditives. De plus, elle débute plus tôt, semble évoluer plus lentement et se transmet de façon récessive.

CAS N° 15

Famille de DITTEL (1940)

DITTEL, en 1940, publie l'observation d'une S.L.A. typique, dans la famille de laquelle sept autres cas semblables se retrouvent, étalés sur trois générations.

Son malade (IV-10) (arbre généalogique) avait 51 ans quand apparurent chez lui une dysphagie et une dysorthrie. Moins depuis 8 mois déjà, il avait une parésie du bras et de la main gauches avec une atrophie évidente du premier espace interosseux. Plusieurs mois après, on pouvait constater : - une paralysie labio-glosso-laryngée typique avec atrophie et fibrillations de la langue ; - une amyotrophie de la main gauche ; - une exagération du réflexe tricipital gauche, cependant que les autres réflexes restaient normaux. L.C.R. tout à fait normal. On porte le diagnostic de S.L.A. Lors de la publication, le malade vivait toujours ; il avait 54 ans ; sa maladie durait depuis 2 ans environ, et l'on vient de voir dans quel état il se trouvait.

Le malade raconte que plusieurs membres de la famille avaient présenté un tableau analogue.

- 22 -

Chez trois frères et soeur du malade, les premiers troubles avaient été bulbaires et ce n'est que plus tard que les manifestations paralytiques avaient gagné les mains et les pieds.

Il en avait été de même pour la mère du malade et pour l'une de ses soeurs. Chez le père de celles-ci (grand-père du malade) les membres avaient été les premiers touchés et le bulbe n'avait été qu'en dernier lieu.

Cas n° 16

Famille de SCHROEDER 1946

SCHROEDER, en 1946, revoyant 53 cas de S.L.A. découvre trois familles totalisant sept malades. KURLAND et MULDER rappellent ces cas de SCHROEDER, mais n'acceptent le diagnostic de S.L.A. que pour une seule famille. N'ayant pu consulter la publication de SCHROEDER, nous n'avons pu connaître les raisons qui lui firent écarter les autres cas.

Dans la famille de SCHROEDER retenu, "deux soeurs avaient remarqué les premiers signes respectivement à 48 et 46 ans et développeront le classique tableau de la Maladie de CHARCOT avant de mourir trois ans et demi après le début. Chez la soeur aînée, les premiers signes avaient été notés aux mains ; chez l'autre, le début s'était fait aux "membres inférieurs". Le père était mort de tuberculose pulmonaire à 36 ans et la mère "d'artériosclérose" à 77 ans. Une tante, dont on ne dit pas si elle était soeur du père ou de la mère, aurait eu une "S.L.A. typique".

CAS N° 17

Famille de FRIEDMAN et FREEDMAN (1950)

Etudiant 111 malades hospitalisés au Montefiore Hospital de l'Université Columbia à New-York, dont 77 suivis jusqu'à leur mort et 50 autopsiés, FRIEDMAN et FREEDMAN découvrent deux cas de S.L.A. dans une même fratrie. Mais ils ne donnent aucun renseignement sur le sexe, l'âge, la durée d'évolution, ni sur la forme clinique, ni sur le reste de la famille. Il y a une raison de plus de considérer cette famille comme douteuse, c'est que les auteurs ont rangé dans la S.L.A. non seulement les formes partielles que sont la paralysie bulbaire et l'amyotrophie spinale progressives, mais aussi des cas qui relèvent de l'ophtalmoplégie chronique progressive, de la maladie de WERNIC-HOFFMANN et même de l'amyotrophie CHARCOT-MARIE :

Le premier cas observé par BARRAQUER-FERRE et BARRAQUER-BORDAS est celui d'une femme de 48 ans, qui s'aperçut d'une faiblesse de la main droite ; cette faiblesse gagna la main gauche et les deux mains s'amincirent progressivement. Un an après ce début, les résultats de l'examen neurologique sont les suivants : "... atrophie musculaire marquée à la main droite du type ARAN-DUCHENNE, qui existe aussi, mais beaucoup moins prononcée, à la main gauche".... "l'atrophie s'étend, à un moindre degré, à toute l'extrémité supérieure droite, arrivent ainsi jusqu'au deltoïde. De ce côté, il existe un commencement de scapulo alata"... La force musculaire segmentaire est diminuée dans les territoires atrophies et l'on y remarque des fibrillations. Contrastant avec cette amyotrophie, les réflexes tendineux des membres supérieurs sont exagérés, et plus à droite qu'à gauche.

Aux membres inférieurs, pas d'amyotrophie, ni de diminution de la force musculaire, mais les réflexes tendineux sont aussi un peu exagérés surtout du côté droit. Les cutanés-plantaire sont en flexion. Cutanés-abdominaux normaux ; ni troubles sensitifs, ni troubles de la coordination, ni troubles sphinctériens. L.C.R. normal et B.W. négatif.

Inexcitabilité faradique de l'éminence thénar.

Cinq mois après ce premier examen "le malade commença à présenter des symptômes bulbeux", sur lesquels les auteurs ne donnent pas de détails.

Cette malade raconte que son père étoit mort à 49 ans après avoir présenté "une impuissance fonctionnelle des deux extrémités inférieures et une atrophie musculaire des deux mains". Elle étoit la dernière d'une fratrie de sept ; une sœur étoit morte à 46 ans d'une affection en tout point semblable à celle du père. Le père et cette sœur avoient succombé tous deux à un syndrome d'infection broncho-pulmonaire,

La seconde famille ne compte que deux malades :
un père et son fils.

- Le fils avait remarqué, à l'âge de 64 ans, une faiblesse de ses mollets qui ne fit que croître et un an plus tard, BARRAQUER-FERRE le vit et constata une "paraplégie spasmodique absolue" pour laquelle il était alité depuis un mois. Les extenseurs et les achilléens étaient exagérés des deux côtés ; il y avait un signe de Babinski bilatéral. Aux membres supérieurs "amyotrophie discrète des mains, plus apparente à la main gauche" ; réflexes tendineux discrètement exagérés des deux côtés. Pas de troubles sensitifs, ni sphinctériens. Paires crâniennes normales ; L.C.R. normal.

- Le père était mort à 72 ans, avec un tableau clinique pareil à celui de son fils. Sa maladie avait duré un an.

"Notre diagnostic, disent les auteurs, fut celui d'une forme héréditaire de S.L.A." et ils ajoutent : "nous sûmes que, peu de temps après, le malade était mort avec le tableau final de cette maladie".

BARRAQUER-FERRE et BARRAQUER-BORDAS considèrent leurs deux observations comme "cliniquement sans discussion" ; ils écrivent : "Bien que ces deux observations soient dépourvues de confirmation nécropsique et de l'examen personnel de tous les membres cités, ... nous avons voulu les faire connaître car elles représentent, au point de vue du terrain clinique, une contribution dont il faut tenir compte dans le chapitre de l'étiologie génotypique, héréditaire de la S.L.A."

Il faut, en outre, remarquer l'homochronie d'apparition dans la première famille (entre 45 et 48 ans environ) et l'antéposition dans la seconde, c'est-à-dire l'abaissement progressif de l'âge d'apparition à chaque nouvelle génération (72 et 65 ans). Nous reviendrons plus loin sur ces faits qui se retrouvent dans diverses autres familles.

LA VIGNE et ALI AHMAD ont rapporté, en 1952, un autre cas de S.L.A. chez un père et son fils.

Chez le fils, un paysan afghan, la maladie semblait avoir commencé à 43 ans, par des troubles bulbaires : dysarthrie et dysphagie. Puis étaient apparues une diminution de la force des mains et une atrophie frappant non seulement les mains, mais aussi les avant-bras et la ceinture scapulaire. Enfin, les membres inférieurs avaient été, à leur tour, touchés et après deux années d'évolution régulièrement progressive, ce fut un grabataire que les auteurs examinèrent.

Il était incapable de marcher : les jambes étaient atrophiées, les pieds atrophiés aussi et déformés, pieds creux on léger varus. Les rotuliens étaient exagérés ; il y avait un clonus des deux pieds et un signe de Babinski bilatéral. Aux membres supérieurs, l'amyotrophie était encore plus importante : elle touchait les éminences thénar et hypothénar, les interosseux, réalisant "la main de singe" classique ; elle était considérable aux avant-bras, un peu moins accentuée aux bras ; clavicules et acromions faisaient saillie et les pectoraux avaient fondu ; les réflexes tendineux y étaient vifs.

Il y avait de nombreuses fibrillations "particulièrement à la face interne du bras".

Aucun trouble de la sensibilité, hormis quelques crampes des membres inférieurs.

Au niveau des dernières paires crâniennes se retrouvait une paralysie labio-glosso-laryngée typique : amyotrophie de la face, dont la mimique était à demi-figée et de la langue dont la protrusion était impossible et qui était plissée, déprimée et fibrillante ; le malade, incapable d'articuler le moindre mot, se contentait de pousser quelques grognements rouques ; la mastication et surtout la déglutition étaient très difficiles. On ignore l'état des réflexes massétéрин et naso-palpébral. Les autres paires crâniennes étaient normales.

L. C.R. normal (0,30 g. d'albumine - 1 élément -
Benjoin : 00000/02200/00000).

Réactions sérologiques de la syphilis négatives dans le sang et le L.C.R.

- Le père de ce malade "est mort âgé de 70 ans avec un tableau clinique onalogue qui évolue pendant deux ans et qui comprenait une parésie des membres inférieurs, des atrophies musculaires aux membres supérieurs, avec main plate et impotente, et des troubles de la déglutition et de la phonation".

Un fils du malade, âgé de 20 ans, était indemne de toute affection neurologique.

Les auteurs ajoutent : "Nous pensons que notre observation, malgré ses lacunes, présente un intérêt en raison du caractère héréditaire. Chez notre malade, le diagnostic semble indiscutable, quoique nous n'ayons pas les pièces anatomiques et chez son père il nous paraît fort probable".

CAS N° 21

Famille de ROBERTSON (1953)

Le cas publié par ROBERTSON en 1953 comporte un examen histologique détaillé, (IV-9 ; arbre généalogique)

Il s'agissait d'une femme, qui à 68 ans avait développé une paralysie labio-glosso-laryngée caractéristique, d'évolution progressive, à laquelle vint s'ajouter, quelques mois avant la mort, une amyotrophie thénarienne et hypothénarienne bilatérale/ Les réflexes tendineux et cutanés étaient normaux.

Elle mourut un an après le début, âgée de 69 ans, à l'occasion d'une infection intercurrente, avec congestion des bases pulmonaires.

La particularité de ce cas est l'existence d'un affaiblissement intellectuel et d'une involution mentale, ayant évolué de façon progressive et inexorable de pair avec le syndrome bulbo-spinal et ayant abouti à une importante détérioration. L'examen mettait en outre en évidence une aphasie, en partie masquée par cette atteinte psychique.

L'examen anatomique, très détaillé, est du plus haut intérêt :

Hémisphères cérébraux : Cortex moteur montrant une raréfaction et une atrophie des grandes cellules pyramidales et une pigmentation de beaucoup de celles qui subsistaient. Lobes frontaux présentant également une diminution du nombre des cellules nerveuses et des dépôts pigmentaires de nature lipidique dans la plupart des cellules restantes. Plages argentophiles disséminées dans tout le cortex, mais pas en aussi grand nombre que dans la démence sénile ou la maladie d'ALZHEIMER. La coloration de CADAL montrait que beaucoup de ces plages étoient faites d'une prolifération de cellules astrocytaires, mais il n'y avait pas de réaction gliale généralisée ; pas d'agglutination des neuro-fibrilles à l'intérieur des cellules nerveuses. Substance blanche normale. Absence de lésions inflammatoires ou vasculaires.

Tronc cérébral : atrophie du noyau de l'hypoglosse et du noyau dorsal du vague.

Moëlle : atrophie modérée des cellules de la corne antérieure dans les segments cervical et dorsal supérieur avec pigmentation des cellules restantes et prolifération astrocytaire. "Il n'y avait pas de démyélinisation des cordons médullaires".

Cet examen anatomique confirme donc l'atteinte du neurone moteur périphérique au niveau du bulbe et au niveau de la partie supérieure de la moëlle. Il précise l'intégrité des voies pyramidales au niveau de la moëlle, alors que les cellules géante-pyramidales du cortex moteur sont atteintes. Ce fait tendrait à prouver que les lésions localisées de l'écorce sont primitives et non secondaires à une dégénérescence descendante de la voie pyramidale ; on sait que les deux opinions ont été soutenues. Pour le reste, disposition en plages de la raréfaction cellulaire, atrophie lipo-pigmentaire, réaction glio-satellite ; ces lésions sont tout-à-fait conformes à ce que l'on observe dans la S.L.A. (I, BERTRAND et L. VAN BOGAERT). Il n'y avait pas de lésions vasculaires et pas d'agglutination des neuro-fibrilles, comme dans les cellules d'ALZHEIMER, aspects qui sont considérés comme caractéristiques, mais pas absolument spécifiques du syndrome d'involution sénile, mais il y avait des plages argentophiles comme dans l'atrophie circonscrite corticale essentielle de PICK.

ROBERTSON discute pour savoir si l'involution mentale faisait ou non partie du syndrome présenté par sa malade, si elle étoit une coïncidence, un épiphénomène ou, au contraire, le résultat d'un même processus. L'identité des lésions anatomiques présentées par cette malade avec celle de la S.L.A. d'une part, la nature subatrophique généralement reconnue de ces deux processus dégénératifs systématisés que sont la S.L.A. et la maladie de PICK et la possibilité d'y observer des formes familiales d'autre part, invitent à conclure que l'affaire est une affaire à

un cas d'association de Maladie de CHARCOT et de Maladie de PICK et à penser que cette association n'était pas fortuite mais représentait une forme de passage entre les deux maladies dégénératives. De tels cas ont d'ailleurs été publiés, mais ils concernaient des formes sporadiques de S.L.A. : cas de Von BRAUNMUELLER (1931), cas de LECHELLE, BUGÉ et LEROY (1954)

- Les autres malades observés dans la famille de ROBERTSON sont :

- le père de la malade (III-8) mort à 69 ans de "progressive muscular atrophy" à début bulbaire (troubles de la phonation et de la déglutition) ;
- le fils d'une sœur du père (IV-3), (sœur qui semble avoir été indemne, mais dont on ignore à quel âge et de quoi elle mourut), mort à 64 ans de paralysie bulbaire ;
- et une cousine germaine du père (III-2) morte de "paralysis of the throat".

Aucun d'eux ne présentait d'involution mentale.

CAS N° 22

— Famille du DOCTEUR DEWEY (1955) —

KURLAND et MUDLER, dans le travail déjà cité, rapportent l'auto-observation non publiée d'un médecin, le Docteur Léonard DEWEY, atteint de S.L.A. et dont la mère et probablement le grand-père maternel, auraient succombé à cette maladie. Ils ne donnent aucun renseignement clinique et se contentent de signaler que le Docteur DEWEY et sa mère constatarent les premiers signes à 49 ans. Le médecin mourut à 52 ans, sa mère à 49 et son grand-père à 50. L'un des frères de la mère était mort de Maladie de PARKINSON.

CAS N° 23

— Famille de ROSE et STAUFFER (1955) —

C'est par cette famille, également non publiée, que KURLAND et MUDLER clôturent, en 1955, une revue des cas de S.L.A. familiales publiés jusqu'alors. ROSE et STAUFFER ont observé quatre cas de S.L.A. dans une même fratrie, dont un vérifié par autopsie :

- L'aîné, un garçon, avait tout d'abord remarqué des fibrillations des membres supérieurs vers l'âge de 49 ans. Puis une paralysie et une amyotrophie progressives s'installèrent. Enfin, l'atteinte bulbaire se manifesta par une dysarthrie et une amyotrophie dans les territoires innervés par les paires bulbaires motrices. Le L.C.R. était normal. Ce malade mourut cinq ans après le début.

- Chez le second, les premiers signes furent une gêne de la parole et de la déglutition vers l'âge de 61 ans ; une atrophie importante de la langue se constitua bientôt. Plusieurs mois après l'atteinte bulbaire, apparut l'atteinte médullaire : paralysie et amyotrophie graves de la musculature des membres. Il y avait un syndrome pyramidal ; cutanés plantaires en extension bilatérale. L'évolution dura 3 ans. Le diagnostic de S.L.A. porté cliniquement, aurait reçu confirmation de l'autopsie, dont KURLAND et HUDLER ne donnent pas le compte-rendu.

- Le troisième, qui était médecin, commença à présenter à 61 ans des fasciculations de la musculature squelettique de plus en plus fréquentes. Mais on ne sut plus rien de lui, sinon qu'il se refusait obstinément à tout examen médical.

- Chez la plus jeune, une fille, le début se fit par une dysarthrie vers 52 ans. Celle-ci fut suivie d'une amyotrophie et d'une paralysie des extrémités distales des membres ; un signe de Babinski bilatéral signait l'existence d'un syndrome pyramidal. La mort se produisit après 3 ans et 3 mois d'évolution.

- On ne sait pas s'il y avait des frères et sœurs indemnes. Quant aux parents, (père mort à 50 ans de tuberculose, mère morte à 79 ans d'un ictus) et aux cousins, ils passaient pour n'avoir jamais eu d'affection neurologique.

LA S.L.A. FAMILIALE AUX ILES MARIANNES

(1952 - 1957)

C.S. N° 24 à 33

DIX SOUCHES DECRIITES AUX ILES MARIANNES par KOERNER (1952)

A l'étude de la S.L.A., aux Iles Mariannes s'attachent surtout les noms de KURLAND et MUDLER. Pourtant, ce sont ARNOLD et ses collaborateurs, dans un travail datant de 1949 mais publié en 1953, puis KOERNER, en 1952, qui avaient attiré l'attention sur la fréquence des cas de S.L.A. dans certaines îles du Pacifique. Il s'agit des Iles Mariannes, un des archipels de la Micronésie, et plus spécialement de deux d'entre elles, Guam et Rota. Dès 1900, le premier médecin de la marine américaine installé dans l'île de Guam signalait dans ses rapports cette fréquence anormale.

La population autochtone de ces îles est constituée par les Chamorro, d'origine malaise et polynésienne, mais ayant subi un certain degré de métissage avec les Espagnols et les Philippins et avec des Chinois et des Japonais.

A la suite de la conquête des îles au XVII^{ème} siècle par les Espagnols, aidés de soldats Philippins et Mexicains, le peuple chamorro se trouve réduit à quelques centaines d'individus, du fait de la guerre, de la famine et des épidémies ; la population se reconstitue depuis, peu à peu, à partir des survivants. A l'heure actuelle, on compte environ 35.000 Chamorro à Guam et dans les autres îles Mariannes.

Un certain nombre de Chamorro ont émigré, notamment en Californie, où ils sont depuis longtemps fixés.

La mortalité annuelle par S.L.A. a été étudiée, d'une part, à Guam et, d'autre part, un peu partout ailleurs dans le monde.

Ailleurs qu'à Guam, elle a été évaluée, notamment aux Etats-Unis, au Canada, au Danemark, en Suède et en Norvège, en Angleterre et en Ecosse, en Hollande, en Australie, au Japon. Elle ne varie guère, allant seulement de 0,5 (Japon) à 1,2 (Angleterre) pour 100.000 habitants. KURLAND, après correction, l'estime à 1,4 pour 100.000. De ce fait, une mort sur 1.000 est due à la S.L.A.

Si l'on admet une durée moyenne de 3 ans pour la maladie, le nombre de maladies par an doit être égal au triple des décès annuels. Il y aurait donc environ 4 S.L.A. par an pour 100.000 habitants.

Ces chiffres ont été vérifiés par une enquête plus précise, étalée sur dix ans et faite à Rochester : la comparaison du chiffre de la population locale et du nombre de S.L.A. nouvelles hospitalisées à la Mayo Clinic a permis de retrouver des pourcentages analogues de mortalité et de morbidité annuelles.

A Guam et dans les autres îles Mariannes, les chiffres sont cent fois plus forts. La morbidité annuelle par S.L.A. est de 420 pour 100.000 habitants (au lieu de 4 pour 100.000) et une mort sur 10 environ est le fait de la S.L.A. (au lieu de 1 sur 1.000)

Le S.L.A. est donc cent fois plus fréquente aux îles Mariannes. Cette augmentation de fréquence ne concerne que la population Chamorro. C'est ce qui explique que le maximum de fréquence soit observé à Guam et à Rota, où la population autochtone est essentiellement composée de Chamarros. Dans les îles Saïpon et Tinian, où vivent environ 5.000 Chamarros et 1.000 micronésiens appartenant à une autre famille raciale et ne s'alliant pas aux Chamarros, la fréquence diminue par rapport à la population globale et les cas de S.L.A. ne s'observent que chez les Chamarros. Les autres groupes ethniques résidant dans l'archipel ne présentent pas plus de S.L.A. qu'ailleurs. En revanche, les Chamarros émigrés depuis de longues années sont frappés avec la même fréquence que ceux de Guam, comme le montre une étude faite sur les Chamarros de Californie (TORRES, IRIARTE, et KURLAND).

A Guam même, la fréquence varie dans les diverses parties de l'île : elle est plus élevée dans le sud et dans les régions isolées, notamment dans certains villages où la population ne contracte presque pas d'alliances avec celle des villages voisins et où il n'y a pas de brassage de population. Le S.L.A. arrive à représenter jusqu'au quart du ou tiers des causes de décès. Umatoc est un de ces villages : 98 % de ses habitants étant nés sur place.

La première conclusion de ces travaux remarquables est que la S.L.A. est cent fois plus fréquente dans la race Chamorro. Mais une autre constatation non moins importante a été faite : plus de la moitié de ces S.L.A. se présentent comme des formes familiales.

57% des malades de Guam ont des antécédents familiaux de S.L.A. alors que partout le S.L.A. familiale reste l'exception et ne représente que 2% à 6% des cas (6% selon KURLAND dans une série de 100 malades.)

Ces cas familiaux de Guam ne se distinguent en rien des cas isolés.

Selon KURLAND et MULDER, pour l'ensemble des S.L.A. de Guam :

- l'âge moyen de début est de 44 ans, avec, pour les 2/3 des malades, un début entre 35 et 55 ans ;
- la durée moyenne est de 3 ans, l'évolution étant rarement inférieure à 1 an ou supérieure à 7 ans ;
- les hommes sont atteints deux fois plus souvent que les femmes (65 % d'hommes) ;
- les aspects cliniques sont absolument ceux de la S.L.A. sporadique, avec les mêmes pourcentages respectifs des différentes formes cliniques ;
- aucune forme incomplète ou "arrêtée" dans son évolution n'a été observée ;
- quant aux constatations anatomiques, elles sont également les mêmes : un grand nombre de vérifications nécropsiques ont été faites et ce sont les aspects anatomo-pathologiques classiques de la S.L.A. que l'on a observés : diminution et dégénérescence des cellules des cornes antérieures de la moëlle et des noyaux moteurs des nerfs bulbeux et démyélinisation des cordons antéro-latéraux portant surtout sur les faisceaux pyramidaux croisés et directs. Les cordons postérieurs restent intacts.

Enfin, il n'est pas sans intérêt de noter qu'aucune autre maladie dégénérative du système nerveux n'a été observée à Guam.

Ainsi, donc, les cas de S.L.A. observés à Guam, qu'ils soient familiaux ou non, ont exactement les mêmes caractères cliniques, évolutifs et anatomiques que les formes classiques et sporadiques de la maladie de CHARCOT.

Le caractère familial a fait l'objet d'études minutieuses. Ce caractère peut être nié : quelle que soit la fréquence de la S.L.A. à Guam, la présence d'antécédents familiaux chez plus de la moitié des malades ne peut être le seul fait du hasard et certaines familles apparaissent nettement prédisposées.

Déjà, les indigènes eux-mêmes avoient remarqué ce caractère familial si fréquent et les légendes locales voient dans la S.L.A. le châtimeut des fautes passées, commises non pas seulement par l'individu, mais aussi par ses ancêtres.

L'étude de 13 malades et de leur famille et de 22 témoins sains et de leur famille, choisis les uns et les autres dans deux petits villages du Sud de Guam, a permis :

- 1.- D'éliminer l'action de facteurs extrinsèques, les conditions de vie, d'alimentation et de travail étant strictement les mêmes ;
- 2.- De constater que la morbidité par S.L.A. étoit plus grande chez les frères et soeurs des 13 malades (16 à 30 %) que chez ceux des 22 témoins.

Des arbres généalogiques ont été dressés par KOERNER qui a décrit dix familles comptant au total 30 malades, dont 18 hommes et 12 femmes. On trouve plus loin la reproduction de ces arbres.

Mais KURLAND et MULDER ont pu constater que les arbres généalogiques de KOERNER étoient incomplets et ont cherché à en dresser eux-mêmes de plus exacts, dont on trouve un exemple dans celui de la famille J.Q. de GUAM

Dans ce pays, où la population autochtone est illétrée, où les archives civiles et religieuses ont été détruites, où les familles atteintes de S.L.A. cachent leur mal comme une honte, il est difficile de faire des études généalogiques précises, de sorte que la plupart des souches connues y sont incomplètes et de valeur incertaine. Ces souches sont généralement évocatrices d'une hérédité dominante, mais avec de nombreuses irrégularités expliquées par le plus ou moins grand degré de "pénétrance" du gène.

Il est intéressant de citer les cas de deux femmes Chamorroes, mortes de S.L.A. qui avoient épousé chacune un Japonais indemne, dont elles avoient eu des enfants qui moururent à leur tour de S.L.A., cas qui confirment le caractère dominant du mode de transmission.

La famille J.Q. de Quom est une famille du village de Umetac, l'un des petits villages du sud de l'île, où la S.L.A. est particulièrement fréquente. Cette famille était déjà célèbre dans la tradition locale par le lourd tribut qu'elle payait à la maladie dès le temps où les moines Augustins avaient des missions dans l'île, c'est-à-dire de 1769 à 1896, comme l'attestent des écrits laissés par ces derniers.

Le quart des cas de S.L.A. découverts et examinés par les auteurs à Umetac appartenait à cette famille ; soit quatre malades. Deux autres malades à Umetac étaient des enfants illégitimes, de la famille réelle desquels on ne put rien savoir.

MULDER et KURLAND purent donc examiner les autres malades vivants de cette famille ; trois d'entre eux moururent et furent autopsiés : il s'agissait de deux frères et d'un de leurs cousins du côté paternel. Grâce aux archives civiles, qui mentionnent, à partir de 1904, les cas de mort par paralysie bulbaire, et aux anciennes archives religieuses, la généalogie d'une branche de la famille a pu être reconstituée depuis 1830. Ces archives ont permis de savoir que huit autres membres de la famille étaient morts de S.L.A. : il s'agit de :

- un grand-oncle paternel
- un oncle et une tante paternels,
- et cinq cousins, également du côté paternel.

L'arbre généalogique montre la répartition des cas dans la famille ; il indique aussi les âges et décès.

L'âge de décès des malades va de 19 à 63 ans, avec une moyenne de 44,7 ans. L'âge de début et la durée d'évolution ne sont pas indiqués.

On compte 12 malades, dont 8 hommes et 4 femmes.

- La transmission se fait 5 fois par l'intermédiaire du père ou du père et grand-père sains et morts au-delà de l'âge moyen de décès, donc apparemment indemnes, en sautant une ou deux générations.
- Elle se fait une fois directement d'une mère à deux filles, issues l'une d'un père indemne, l'autre d'un père atteint de S.L.A. mais n'appartenant pas à la famille, dans ce cas d'union successive d'une femme atteinte avec un homme sain, puis avec un homme

atteint de S.L.A., la fréquence de la S.L.A. paraît la même chez les enfants des deux lits. La maladie paraît dominante, à pénétrance partielle.

- Sur 3 générations, on compte 11 malades sur 64 sujets, soit une fréquence de 1 sur 6.

* Si l'on ajoute aux 11 malades de ces 3 générations, les 5 hommes transmetteurs apparemment indemnes, on a 16 sujets porteurs de la tare, ce qui porte la fréquence à 16 pour 64, soit à peu près 1 sur 4.

A part cette famille, pour laquelle KURLAND et MULDER ne donnent pas le tableau clinique des quatre cas qu'ils ont examinés, ni le compte-rendu d'examen anatomo-pathologique des trois cas qu'il a autopsiés, il n'existe pas, pour toutes les raisons qu'on a vues, de souches minutieusement décrites et publiées, comme nous en possédons pour les S.L.A. familiales du reste du globe ; les études cliniques et anatomiques sont des études d'ensemble, qui ne distinguent pas entre les cas isolés et les cas avec antécédents familiaux.

Tels sont les faits. Leur importance n'a pas besoin d'être soulignée. Ils ont apporté la preuve irréfutable de l'existence de formes familiales de la S.L.A., dont les observations avaient été, jusqu'à là, rarissimes, parfois incomplètes et discutables, parfois négligées ; ils ont remis à l'ordre du jour l'étude de ces formes ; ils ont fait plus encore : ils ont posé le problème de l'origine des formes sporadiques et de leurs rapports avec les formes familiales. Au terme d'une récente étude (1957) KURLAND écrivait qu'il avait l'impression que la S.L.A. chez les Chamorroes, qu'elle se présentât isolément ou sous forme familiale, était une affection génotypique, se transmettent, irrégulièrement, sur le mode dominant.

C'est à la suite des découvertes de l'île de Guam que KURLAND et MULDER entreprirent de rechercher systématiquement des antécédents familiaux dans toutes les S.L.A. hospitalisées à la Mayo Clinic, à Rochester (Minnesota) et purent décrire, en 1955, six nouvelles souches. Ces nouveaux cas concernent des sujets de race blanche, appartenant à des familles d'origine européenne (anglo-saxonne, écossaise, irlandaise ou allemande) implantées depuis plus ou moins longtemps aux Etats-Unis.

La famille C. compte 12 cas de S.L.A. étagés sur quatre générations. Bien qu'aucun contrôle anatomique n'ait pu être fait, le diagnostic ne fait pas de doute.

- Le malade princeps (III-21 arbre généalogique) était cultivateur. Depuis 2 mois, il avait remarqué des "frémissements" musculaires de son mollet gauche. Il avait effectivement des fasciculations, non seulement au membre inférieur gauche (quadriceps), mais aussi à la paroi antérieure de l'abdomen et aux membres supérieurs (biceps). Dès ce stade où l'examen clinique ne constatait rien d'autre, l'électromyogramme révélait des signes de dénervation de la loge antéro-externe et de la loge postérieure de la jambe gauche avec présence de fibrillations (au sens électrique du terme) ; à la loge antéro-externe de la jambe droite, il n'y avait que des fasciculations (au sens électrique du terme).

Dix mois après le début, le membre inférieur gauche était le siège d'une paralysie flasque très importante avec amyotrophie évidente ; les fasciculations y étaient devenues bien plus rares. Aux trois autres membres, au contraire, qui étaient bien moins touchés, les fasciculations étaient fréquentes et faciles à observer. C'était au membre supérieur gauche que la diminution de la force musculaire et l'amyotrophie étaient les plus franches ; au membre supérieur droit, il n'y avait qu'une petite paresie de la main et au membre inférieur droit, rien que les fasciculations. L'état des réflexes n'est pas indiqué.

Un an après le début, un signe de Babinski est apparu à droite, qui est le côté le moins atteint.

A ce stade, il n'y avait pas encore d'atteinte bulbeuse. La sensibilité était et avait toujours été normale.

Après 14 mois d'évolution, ce malade mourait dans un tableau de broncho-pneumonie. L'autopsie ne put être faite.

Nous allons retrouver chez plusieurs autres membres de cette famille des paralysies labio-glosso-laryngées, des amyotrophies progressives et ascendantes, des signes pyramidaux, plus ou moins groupés dans des observations, incomplètes certes, mais dont la juxtaposition chez de nombreux sujets de la famille C₂ et la similitude évolutive avec la maladie de CHARCOT donnent la conviction qu'il s'agissait bien d'une forme familiale de celle-ci.

Des 11 autres malades, 4 ont subi des examens médicaux dont nous avons les compte-rendus et les souvenirs familiaux ont permis de se faire une idée de l'atteinte des 7 autres.

Le malade-princeps était le 4ème d'une fratrie de 6, dont 4 furent frappés du mal familial.

- L'onné (III-18) également cultivateur, avait présenté à 48 ans une dysarthrie et une dysphagie, avec déjet des aliments par le nez. Puis, la main droite perdit de sa force et s'atrophia, suivie par la main gauche. Les membres inférieurs restèrent indemnes. Sensibilité et coordination étaient intactes. Huit mois après l'apparition des premiers signes, cet homme mourait, âgé de 49 ans, dans un tableau décrit par son médecin comme celui d'une infection respiratoire.

- La secondo (III-19) avait été examinée à la Mayo Clinic en 1937. Elle avait été bien portante jusqu'à l'année d'avant, c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 44 ans, époque à laquelle elle avait commencé de se plaindre d'un manque de force de son pied gauche. A l'examen, on avait constaté une diminution de la force musculaire des quatre membres, avec amyotrophie et fasciculations ; l'atteinte prédominait du côté gauche. Les muscles du tronc étaient également touchés. Aucune précision n'est donnée sur l'état des réflexes. Sensibilité et coordination normales. L'atteinte bulbaire consistait en une dysarthrie modérée et une parésie et des fasciculations de la langue.

Les troubles de la parole s'aggravèrent ; la déglutition devint de plus en plus difficile ; bientôt, les membres supérieurs furent complètement impotents et, 20 mois après le début, la malade mourut à l'âge de 46 ans.

- Le dernier (III-23), un garçon, fut examiné par KURLAND et MULDER. Il avait 44 ans. Depuis 9 mois, il se plaignait de "contractions spasmodiques" et d'une "vague sensation d'engourdissement" qui se produisaient de temps à autre dans la jambe droite d'abord, puis dans tous les membres et même pour les contractions musculaires à la face. L'examen montra qu'il s'agissait de fasciculations et la seule anomalie neurologique alors constatée fut un signe de Babinski droit. Mais, 4 mois plus tard, les auteurs apprirent de son médecin traitant l'installation d'une amyotrophie modérée des épaules et d'une amyotrophie plus légère, associée à une spasticité, au niveau des membres inférieurs.

- La fille de III-19, âgée de 39 ans, fut aussi examinée par KURLAND et MULDER. Elle aussi se plaignait de "contractions musculaires intermittentes" d'apparition récente. A part des réflexes tendineux plus vifs au membre supérieur gauche qu'au membre supérieur droit et quelques fasciculations de la langue, d'ailleurs fort douteuses, l'examen ne constata rien d'anormal.

KURLAND et MULDER examinèrent encore IV-8, 9, 29, 33 et 34 et ne leur trouvèrent rien de pathologique.

Enfin, grâce aux renseignements obtenus du médecin de famille ou de cette famille elle-même, ils purent reconstituer l'histoire neurologique de cette lignée et retrouver le souvenir de sept autres cas vraisemblables, s'étageant sur 4 générations.

- I-1 : grand-mère maternelle du principal malade, était morte à 58 ans, de "paralyse ascendante" après une évolution de 2 à 4 ans. De ses 9 enfants, 7 vécurent jusqu'à l'âge adulte (et 2 de ceux-ci moururent aussi de paralyse ascendante ("creeping paralysis") ; ce sont :

- II-2, morte à 29 ans, après 2 ans de maladie ;

- et II-7, mère du malade principal, morte à 64 ans, après 2 ans d'une maladie caractérisée par une paralysie progressive avec amyotrophie l'ayant immobilisée la dernière année de sa vie dans un fauteuil roulant et par une dysorthrie et une dysphagie.

Quant à l'aîné, II-1, il était mort à 70 ans d'une "attaque" ; apparemment indemne, il avait eu 6 enfants, dont 3 étaient morts de paralysie :

- III-1, morte à 57 ans d'une paralysie progressive ayant débuté aux jambes et duré 18 mois ;

- III-3, morte à 47 ans, d'une maladie paralytique et amyotrophique progressive, d'une durée de 18 mois aussi ;

- III-5, enfin, morte à 44 ans, également après 18 mois de maladie. L'atrophie et la paralysie avaient commencé aux bras et au thorax et la mort s'était produite dans un tableau de grande gêne respiratoire.

- Une autre fille, III-4, qui fut examinée par les auteurs, était indemne à l'âge de 68 ans, mais son fils, IV-7, était mort à 41 ans d'une maladie ayant associé une dysarthrie et une dysphagie à une diminution de la force musculaire de la jambe gauche et des deux mains, avec amyotrophie de ces dernières. Le début s'était fait à la main gauche.

L'arbre généalogique . . . résume nos connaissances sur cette famille exceptionnelle par le nombre des cas.

CAS N° 36

— Deuxième famille de KURLAND et MULDER : famille S. (1955) —

La famille S. compte sept malades répartis sur trois générations, avec un contrôle anatomique et histologique du principal malade.

- Chez le malade-princeps (III-5 : arbre généalogique) coiffeur, les premiers signes apparaissent à 55 ans : faiblesse croissante de la jambe et du pied droit avec sensations transitoires d'engourdissement.

Cinq mois après ce début, il entre à la Mayo Clinic ; son état était alors le suivant : au membre inférieur droit, une diminution modérée de la force musculaire avec atrophie et fasciculations intermittentes ; au membre inférieur gauche, légère diminution de la force musculaire sans atrophie et rares fasciculations ; pas de signe de Babinski, ni à droite, ni à gauche ; membres supérieurs cliniquement indemnes. Ni troubles sensitifs, ni troubles de la coordination. Une parésie de la langue est le premier signe de l'atteinte bulbaire. Un électromyogramme, pratiqué à ce stade, montre "des potentiels de fibrillation et des potentiels réduits d'unités motrices aux deux jambes... Il y avait aussi quelques fasciculations dans la bras gauche".

Troize mois après le début, KURLAND réexamine le malade. Il avait alors une paraplégie flasque et se trouvait cloué dans un fauteuil ; les réflexes tendineux des membres inférieurs étaient abolis ; il n'y avait pas de signe de Babinski. Le membre supérieur droit présentait une paralysie flasque avec amyotrophie et fasciculations et diminution des réflexes tendineux. Au membre supérieur gauche, la force musculaire était légèrement diminuée et l'atrophie restait discrète ; il y avait des fasciculations ; l'atrophie était localisée à l'époule et à la main ; les réflexes tendineux étaient un peu exagérés avec un signe d'Hoffmann. La sensibilité et la coordination étaient partout intactes ; les réactions sérologiques de la syphilis étaient normales. Quant au L.C.R., il contenait 2 lymphocytes par mm³, 7,26 g. de chlorures et 0,66 g. de sucre par litre ; en revanche, il y avait 0,75 g. d'albumine, mais ce taux élevé perd de sa valeur quand on s'aperçoit qu'il y avait aussi 38 hématies par mm³. Au point de vue dynamique, le L.C.R. était normal.

Dix-sept mois après le début, ce malade mourut à l'occasion d'une infection respiratoire et l'autopsie est faite

- "Dans la moëlle cervicale, il y avait une raréfaction des cellules nerveuses des cornes antérieures.... On trouve quelques cellules en état de pycnose et quelques astrocytes hyalinisés et gonflés, surtout dans les cornes latérales et antérieures, où il existe une réaction gliale franche. Les faisceaux pyramidaux et spino-cérébelleux montrent une inégalité d'épaisseur des gaines de myéline. La coloration de WEIGERT révèle une démyélinisation de la partie sous-médiane du faisceau spino-cérébelleux".
- "Vers le milieu de la moëlle dorsale, les cellules des cornes antérieures ont à peu près complètement disparu et l'on retrouve à leur place des astrocytes fortement gonflés. Dans les cordons latéraux, les gaines de myéline sont gonflées et contiennent des cellules avec granulations lipidiques. Dans les cordons postérieurs existe, au voisinage de certains vaisseaux épaissis, une légère dégénérescence de la myéline avec phagocytose. La coloration de WEIGERT révèle une démyélinisation de la partie juxta-médiane des cordons postérieurs".
- "Dans la moëlle lombaire, d'un côté, on voit encore quelques cellules des cornes antérieures, de l'autre, il ne reste presque plus de cellules. Il existe une réaction importante, avec de nombreux astrocytes hyalinisés et gonflés à l'intérieur des cornes antérieures. Les racines antérieures sont le siège d'une fibrose et on y note une raréfaction des cylindres. Les cordons postérieurs

présentent une légère sclérose des vaisseaux sanguins et dans les gaines de myéline se trouvent un certain nombre de macrocytes remplis de granulations lipofaïques. La coloration de WEIGERT confirme la démyélinisation du cordon latéral ; dans le cordon postérieur cette démyélinisation est surtout péri-vasculaire."

- "Dans le bulbe, existe un certain degré de dégénérescence du noyau du XII^e nerf (crénion). La réaction gliale est évidente;"

- "Le cortex moteur reste dans les limites normales"

- L'examen histologique de plusieurs muscles atrophiés a montré : "des degrés variables d'atrophie musculaire chronique Le coupe d'un muscle sévèrement touché présente de nombreuses fibres musculaires avec de longues chaînes de noyau dans le sarcolemme. Dans l'autres fibres, les noyaux se trouvent en amas. Il existe une atrophie granuleuse de certaines fibres habituellement disposés en faisceaux".

Six autres membres de la famille ont été ou semblent avoir été frappés de la même affection ; deux d'entre eux ont été examinés à la Mayo Clinic : ce sont le père et un frère cadet du malade principal.

- Le père du malade (II-3) avait été examiné en 1910. C'était un cultivateur de 51 ans, dont la maladie avait débuté 10 mois plus tôt par des crampes de la cuisse droite, bientôt suivies d'une diminution de la force musculaire et d'une amyotrophie. Lors de l'examen, le déficit moteur était très important au membre supérieur et surtout au membre inférieur droits. A gauche, il n'y avait qu'une petite amyotrophie, mais les crampes y étaient bien plus fréquentes et affectaient la plupart des muscles. Les deux réflexes rotuliens étaient abolis. Pour le reste, examen neurologique normal. Trois mois plus tard, cet homme mourait.

- Le frère cadet (III-6) était aussi cultivateur. En 1936, à 34 ans, il entrait à la Mayo Clinic pour une paraplégie progressive datant d'une année environ. Aux membres inférieurs, il avait une paralysie et une amyotrophie, plus importantes du côté gauche ; les réflexes tendineux étaient abolis ; il n'y avait pas de signe de Babinski. Aux membres supérieurs, on pouvait constater une parésie, une amyotrophie, des fasciculations et des réflexes tendineux exagérés. Les muscles de la nuque étaient

aussi touchés. Le réflexe massétérin était exagéré. Pas de troubles sensitifs. Le malade mourut dans l'année, après une évolution d'un an.

- La sœur aînée (III-4) avait été examinée dans divers hôpitaux pour une paralysie progressive ayant touché successivement le membre supérieur gauche, le membre inférieur gauche et le membre supérieur droit et ayant entraîné la mort en 8 mois à l'âge de 56 ans. On avait porté le diagnostic d'"amyotrophie spinale".

- Le fils aîné de cette femme (IV-7) qui avait 35 ans, commençait à présenter lui aussi des signes d'"atrophie musculaire progressive".

- On sut qu'un oncle paternel (II-4) serait mort à 40 ans d'"une prostration nerveuse" et sa fille (II-9) à 41 ans, "de la même maladie que Monsieur S.", c'est-à-dire II-3.

CAS N° 37

Troisième famille de KURLAND et MULDER : famille P. (1955)

La troisième famille de KURLAND et MULDER est particulièrement remarquable : les malades n'y sont qu'au nombre de cinq, mais tous ont subi des examens sérieux ayant chaque fois entraîné le diagnostic de Maladie de CHARCOT, et deux ont été autopsiés. Elle est particulièrement dramatique : on y voit le mal frapper après le père, quatre de ses cinq enfants après les avoir fait vivre dans la crainte de ce fléau familial, dont ils savaient la menace et la fatale évolution.

- Le père (II-8) appartenait à une famille de souche irlandaise, installée aux Etats-Unis. Il était facteur. C'est à l'âge de 33 ans que la maladie débute par une parésie et une amyotrophie du pouce et de l'index gauches. Un an plus tard, ce sujet est hospitalisé à la Mayo Clinic avec une paralysie flasque avec amyotrophie des membres supérieurs et des réflexes tendineux abolis du côté gauche, qui est le plus atteint et conservés du côté droit ; aux membres inférieurs, il n'y avait que quelques fibrillations à la cuisse et les réflexes tendineux étaient normaux. La langue était parésiée et fibrillante. Le malade mourut quelques mois après. Il avait eu 5 enfants, dont 4 moururent de S.L.A.

- La fille aînée (III-18), mourut à 26 ans à l'hôpital de l'Université d'Iowa, après 18 mois de maladie. Les premiers signes avaient été une parésie de la lèvre inférieure et une amyotrophie du pouce gauche. La maladie progressa de façon continue et, lorsque cette femme entra à l'hôpital, l'atrophie est très importante à la ceinture scapulaire, aux bras, aux éminences thenar et hypothénar et la main présente une déformation en griffe ; les membres inférieurs sont intacts et les réflexes cutanés-plantaire en flexion ; la musculature de la nuque et du cou est atteinte ; les auteurs ne donnent aucun renseignement sur l'état des réflexes tendineux. Une congestion des bases pulmonaires apparaît et le malade meurt. L'autopsie est pratiquée :

- Moëlle : atrophie des cornes antérieures, importante dans le segment cervical, moindre dans les segments dorsal, lombaire et sacré ; il n'est pas question, dans le compte-rendu, de l'état des faisceaux pyramidaux, ce qui laisse à penser qu'ils étaient normaux.
- Bulbe et protubérance : atrophie importante du noyau d'origine de l'hypoglosse, lésions de dégénérescence plus discrète du noyau ambigu, dégénérescence du noyau du facial.
- Hémisphères cérébraux : le cortex moteur paraissait normal.

- Le second enfant, un fils (III-19) était cultivateur. A 31 ans, il fut à son tour frappé, le début se fit par une parésie et une amyotrophie progressives du bras et de la main droite. Six mois plus tard, il entra à la Mayo Clinic ; l'examen constata : une diminution modérée de la force musculaire, une atrophie et des fasciculations du membre supérieur droit ; quelques fasciculations de l'épaule et de la jambe gauches ; les réflexes tendineux sont normaux aux membres supérieurs, exagérés aux membres inférieurs ; le reste de l'examen neurologique est normal ; le L.C.R. est normal, à part une albuminorachie de 0,50 g/l. Le diagnostic porté fut celui de S.L.A. Le malade devait mourir 9 mois plus tard ; sa maladie avait duré environ 15 mois.

- La troisième des enfants (III-20), ayant vu mourir son père, sa sœur et son frère, d'enquêt auprès des médecins des risques qu'elle pouvait courir et des précautions à prendre ; elle absorbe des quantités massives de vitamines les plus diverses (A, B, C, D et E !). La malheureuse n'en vit pas moins apparaître sept ans plus tard, vers l'âge de 37 ans, les premiers signes du mal ; une diminution de la force du bras. Tous les médecins qui le virent successivement firent le diagnostic de S.L.A. L'un d'eux, qui le suivit, constata d'abord une paralysie du bras

et de la jambe gauches avec des réflexes tendineux un peu vifs à gauche et pas de signe de Babinski. A quelques mois de là, la paralysie et l'amyotrophie avaient atteint les quatre membres ; on sait seulement qu'alors le réflexe rotulien droit était vif et qu'il n'y avait pas de signes bulbeux. Le malade mourut de "broncho-pneumonie" après deux années de maladie. L'autopsie ne fut pratiquée que 36 heures après la mort et les altérations post-mortem gênèrent l'examen histologique ; on peut cependant retrouver : "une dégénérescence légère mais décisive du faisceau pyramidal et probablement une diminution du nombre des cellules de la corne antérieure".

Cette femme n'était pas morte, que sa jeune sœur (III-21) la quatrième de la fratrie, développait à son tour un déficit moteur du bras droit, lentement progressif. Elle fut hospitalisée à l'université d'Iowa. Un examen mentionne : une diminution de la force musculaire de la ceinture scapulaire avec des fasciculations à ce niveau ; une amyotrophie des éminences thénar et des espaces interosseux ; une exagération des réflexes massétéren, rotuliens et achilléens, mais sans indiquer l'état des réflexes des membres supérieurs ; il n'y avait pas de signe de Babinski, pas de troubles de la sensibilité. Le diagnostic avait été celui de S.L.A. Trois mois après cet examen, elle mourut de "pneumonie", on ne fit pas l'autopsie.

Le dernier des cinq enfants, un homme de 39 ans (III-22) put être examiné par KURLAND, il n'avait aucune anomalie neurologique.

Nous avons cru devoir relater, par le détail, les trois premières lignées de KURLAND et MULDER ; elles sont récentes et encore peu connues ; riches de cas, d'examen clinique relativement précis, de contrôles anatomiques, elles figurent parmi les plus belles de la littérature. En revanche, les trois dernières lignées n'offrent pas un si grand intérêt.

CAS N° 38

Quatrième famille de KURLAND et MULDER : famille P. (1955) --

- Le malade principal était une femme de 48 ans, sans profession, hospitalisée à la Mayo Clinic. Les premiers troubles dataient de six mois et avaient été bulbeux (dysarthrie). A l'examen, elle présentait une amyotrophie des membres supérieurs, plus importante à gauche et un syndrome bulbeux où dominait une dysarthrie. Il y avait aussi "des anomalies du faisceau pyramidal" ; pas de troubles de la sensibilité ni de la coordination ; L.C.R. normal. Elle mourut 3 ans 1/2 après le début des troubles.

Cette femme était la dernière de sept frères et sœurs et la seule atteinte. Mais sa mère était morte à 68 ans de "paralysie ascendante" ou de "paralysie bulbaire" et deux sœurs de sa mère également de "paralysie bulbaire" à un âge inconnu. Le grand-père maternel possédait, lui aussi, pour avoir succombé à une paralysie bulbaire à 65 ans.

CAS N° 39

— Cinquième famille de KURLAND et MULDER : Famille C-A. (1955) —

Ici, nous avons affaire à une femme de 46 ans, hospitalisée à la Mayo Clinic pour une diminution de la force musculaire, des fasciculations et peut-être une amyotrophie des membres supérieurs et d'autre part une diminution de force et une amyotrophie des membres inférieurs ; les réflexes rotuliens étaient cependant un peu vifs ; il n'y avait pas de signe de Babinski ; la sensibilité était normale.

- La mère de la malade était morte à 45 ans après une fonte musculaire progressive et une "paralysie ascendante" ; l'évolution avait duré 9 ans. C'était tout ce qu'on savait de cette famille.

CAS N° 40

— Sixième famille de KURLAND et MULDER : Famille B. (1955) —

La dernière famille de KURLAND et MULDER groupe quatre malades ; un père et trois de ses sept enfants.

- Le malade-princeps était le dernier fils. Il constituait vers 50 ans une paralysie progressive des membres inférieurs, sans douleurs, avec une amyotrophie et des "contractions musculaires" (crampes ou fasciculations ?) qui s'étendit rapidement aux membres supérieurs.

Il est hospitalisé à la Mayo Clinic ; les résultats de l'examen sont les suivants :

- une paralysie flasque avec amyotrophie et réflexes tendineux normaux au membre inférieur droit et abolis au membre inférieur gauche - le plus atteint - sans signe de Babinski ;
- une paralysie et une atrophie de la musculature "intrinsèque" des mains, plus importante à gauche, avec, de chaque côté, des réflexes tendineux vifs et un signe d'Hoffmann ;

- des fasciculations de la langue ;
- sensibilité normale ; rachis cervical radiologiquement normal ;
- L.C.R. normal au point de vue dynamique, mais avec une dissociation albumino-cytologique : albumine : 1,60 g./l ; éléments figurés par mm³ = 0 ; réaction de Kolmer négative et courbe du Bonjoin normale.

Le résultat d'un électromyogramme fut considéré comme parfaitement compatible avec ce qu'on observe dans le S.L.A. mais on hésite entre le diagnostic de polyradiculo-névrite ("neuronitis") en raison de l'albuminorachie importante et celui de maladie de CHARCOT où il est possible d'observer une élévation de l'albumine, mais où celle-ci reste toujours modérée.

L'état s'aggrave rapidement et le malade mourut trois mois plus tard, soit neuf mois après le début.

- Du père du malade, on sut seulement qu'il était mort de "paralysie ascendante", "semblable à celle dont était mort un frère aîné".

- Ce frère aîné avait été hospitalisé à la Mayo-Clinic 23 ans plus tôt. Il avait 25 ans. Il était distributeur d'essence. Il était entré pour une parésie et une atrophie extensives, qui avaient débuté au pouce et à l'avant-bras gauches. A son entrée, il avait déjà une diminution notable de la force musculaire à l'extrémité distale des membres supérieur et inférieur gauches, ainsi qu'à l'hémi-face gauche ; du côté droit, il n'y avait qu'une parésie et une atrophie des petits muscles de la main droite. Les quatre membres présentaient des fasciculations. Les réflexes tendineux étaient assez vifs aux quatre membres, mais plus du côté droit. Les cutanés abdominaux étaient présents et il n'y avait pas de "réflexes pathologiques", ce qui signifie sans aucun doute que la réponse des cutanés-plantaire se faisait en flexion des deux côtés. Sensibilité et coordination étaient normales. Il y avait aussi un léger nystagmus dans le regard latéral droit. Le L.C.R. était normal.

KURLAND et MULDER ajoutent qu'à l'époque "on avait soulevé le diagnostic de S.L.A. mais qu'en raison de la rapidité de l'évolution, on avait fait celui de poliomyélite antérieure chronique" ; en effet, le malade était mort neuf mois après le début de la paralysie. Peu importe le diagnostic alors porté, que nous récusons aujourd'hui pour la raison même qui le fit admettre. Il semble plutôt que les médecins d'alors aient plutôt pensé à ce qu'on désigne maintenant sous le nom de

poliomyélite antérieure subaiguë progressive (ALAJOUANINE) ; contre ce dernier diagnostic, on relève deux faits :

- , la vivacité des réflexes tendineux malgré l'importance de la paralyse et de l'amyotrophie
- , et, d'autre part, l'absence de tout syndrome infectieux,
- , enfin, on peut ajouter un dernier argument : le caractère familial.

Pour toutes ces raisons, l'affection a été considérée par KURLAND et MULDER comme une S.L.A. et nous la suivons dans cette voie malgré la présence d'un signe inhabituel, le nystagmus.

- Une sœur aînée avait également succombé à une paralysie bulbaire après une maladie de huit mois ; elle avait 58 ans. Le début s'était fait par une dysphagie et une gêne respiratoire, auxquelles s'étaient bientôt joints d'autres signes bulbares, paralysie et atrophie linguales, et des signes d'atteinte médullaire, paralysie, atrophie et fibrillations des membres supérieurs (main gauche surtout), vivacité des réflexes tendineux ; les cutanés plantaires étaient normaux, la sensibilité normale et le L.C.R. normal aussi, à part une légère élévation de l'albumine à 0,34 g./l.

- Enfin, un autre frère plus âgé commençait, à l'âge de 65 ans, à présenter une parésie des mains, lorsque les auteurs publièrent cette lignée, où se retrouve, chez les trois aînés, l'évolution en 8 à 9 mois vers la mort par paralysie bulbaire, d'une paralysie des membres avec amyotrophie, fibrillations et exagération - ou du moins vivacité - des réflexes dans les territoires amyotrophiés. Malgré l'absence de contrôle anatomique, le diagnostic de S.L.A. à forme familiale ne nous paraît pas faire de doute.

Les autres cas de KURLAND et MULDER
(1955)

En plus des six souches précédentes, KURLAND et MULDER en ont découvert cinq autres où le diagnostic de S.L.A. à forme familiale est, sinon probable, du moins possible. Ces cinq souches ont été retrouvées en revoyant systématiquement les dossiers de tous les cas de S.L.A. observés à la Mayo Clinic de 1945 à 1953, soit 58 cas. A ce propos, les auteurs font remarquer que dans ces cas, la recherche des antécédents familiaux n'avait pas été assez poussée. Ces cas sont les suivants :

CAS N° 41

- une femme de 55 ans, avait dit que sa mère était morte à 72 ans de ce qu'elle pensait être une S.L.A.

CAS N° 42

- un malade racontait que son oncle avait eu une affection neurologique caractérisée par une fonte musculaire du bras et de la jambe analogue à la sienne.

CAS N° 43

- un troisième malade assurait que sa mère était morte d'une paralysie ascendante ayant débuté par les mains.

CAS N° 44

- un quatrième, que son oncle maternel était également mort de paralysie ascendante.

CAS N° 45

- un dernier, atteint non seulement de S.L.A., mais aussi de Maladie de PICK, avait perdu un frère de paralysie ascendante, s'il fallait en croire sa femme.

Rien de tout cela n'est vraiment convaincant faute de précision.

Il s'agit d'un cas antérieur aux six observations de KURLAND et MULDER, mais que nous ne rapportons qu'après elles, parce qu'il ne figure pas dans la grande revue générale que ces auteurs firent en 1955. La publication faite en 1954 par VAN BOGAERT et RADERMECKER est particulièrement intéressante à un double point de vue : elle apporte un nouveau cas familial de S.L.A. avec vérification anatomique, mais cette S.L.A. présente aussi la particularité de coexister avec un syndrome parkinsonien également familial.

Dans trois générations, les auteurs ont observé deux S.L.A., deux syndromes parkinsoniens et un syndrome parkinsonien associé à une amyotrophie type ARAN-DUCHENNE bilatérale. Une des S.L.A. et un des syndromes parkinsoniens sont confirmés par un examen anatomo-pathologique. L'arbre généalogique montre la répartition des cas dans la famille.

— Premier cas de S.L.A. : Jean PAR, (II-1)

La maladie débute à un âge assez précoce, 27 ans, et réalise d'abord "une faiblesse dans les deux membres inférieurs avec chute du pied" et une amyotrophie, accompagnée de crampes musculaires, des pieds, des jambes et des cuisses.

Vers 42 ans, l'amyotrophie gagne les mains et les avant-bras.

A 43 ans, le malade commence à se plaindre de dyspnée et la parole s'est assourdi. L'évolution semble avoir été régulièrement progressive.

A 44 ans, l'examen constatait :

- une atrophie diffuse des membres inférieurs, respectant fesses et ceinture pelvienne ;
- une atrophie des mains (réalisant la main de singe typique) et des avant-bras, des fibrillations plus ou moins généralisées ;
- des réflexes tendineux vifs. les cutanés-plantaire étaient en flexion bilatérale ;
- pas de troubles de la sensibilité, ni de la coordination ;
- au niveau des nerfs crâniens, quelques secousses fibrillaires dans les muscles de la lèvre du menton et de la langue.

Un peu plus d'un an après, l'amyotrophie est diffuse aux membres supérieurs et a gagné, non seulement la ceinture scapulaire mais aussi les muscles du cou, l'atrophie de la langue est typique et la voile et les piliers présentent de nombreuses fibrillations ; le L.C.R. est normal.

Quelques mois plus tard, "le malade fait une dyspnée de plus en plus intense avec cyanose ... et succombe ... à une broncho-pneumonie". Il avait 45 ans ; l'évolution avait duré 18 ans, semble-t-il, mais paraît avoir été très lente de 27 à 42 ans et s'être accélérée de 42 à 45 .

L'autopsie est pratiquée et confirme le diagnostic :

- Cortex : au niveau de la frontale ascendante, disparition des grandes cellules de BETZ et d'un certain nombre de cellules pyramidales et gliose étendue de la couche III à la couche IV ; dans la région granulaire de l'écorce frontale, il y a également une disparition des cellules pyramidales et une gliose discrète de la couche II à III.
- Noyaux gris centraux et couche optique normaux.
- "Les différents noyaux hypothalamiques et rétro-rubriques présentent une légère gliose". "Le noyau rouge, le locus niger sont intacts, mais le pied (du pédoncule cérébral) montre un éclaircissement du champ pyramidal.
- "Le pont ne montre que quelques figures de chromolyse dans les noyaux du VII, du VIII, du X et du XI avec gliose."
- "Au niveau du bulbe, raréfaction marquée des noyaux du XII, moins nette de X-XI. Les autres noyaux, les noyaux arqués, les olives sont indemnes. Dégénérescence bipyramidale."
- "Dans la moëlle : à côté d'une dégénérescence pyramidale croisée et directe, on observe une pâleur de tout le faisceau fondamental du cordon latéral et antérieur. Seuls les cordons postérieurs sont bien imprégnés. Produits dégénératifs griseux dans les corps granuleux dispersés du faisceau pyramidal croisé et direct, par ailleurs. "Les cornes antérieures montrent une atteinte importante de leurs cellules radiculaires dans la moëlle cervicale et à un moindre degré dans la moëlle lombo-sacrée. La moëlle dorsale et le collet du bulbe ne sont pas épargnés, mais à ces deux niveaux, il s'agit d'unités motrices qui périssent. Dans le renflement, la raréfaction est très considérable ... avec gliose et rares figures de chromolyse au niveau des cellules persistantes. Les cornes intermédia-latérales, la colonne de CLARKE

sont normales. Les racines antérieures sont très amincies. Les ganglions spinaux ne montrent pas d'altérations. Les nerfs : cubital, radial, sciatique poplitéo-externe présentent de rares lésions de dégénérescence secondaire."

Douzième cas de S.L.A. : Jean-Charles P.H. (III-1)

Il s'agit du fils unique de II-1. Les premiers troubles sont apparus vers trente ans : parésie et stoppage du membre inférieur droit, qui augmentent petit à petit, peu de temps après les mêmes troubles se reproduisent à gauche. Des fasciculations et des crampes sont signalées aux autres membres. Après un an d'évolution, la main droite est atteinte (mouvement d'opposition du pouce surtout).

Le compte rendu d'un examen, fait 2 ans après le début, mentionne :

- stoppage bilatéral, atrophie importante à prédominance distale des quatre membres, sans fibrillations ;
- réflexes tendineux "vifs avec diffusion, surtout à droite", cutanés-plantaire en extension à gauche, indifférent à droite, cutanés abdominaux et crémasteriens conservés ;
- "La sensibilité est normale partout, sauf quelques parosthésies dans le domaine du cubital, à gauche, avec de petites erreurs pour le chaud et le froid et un temps de latence plus long dans les réponses ; il y a des parosthésies dans le domaine des musculo-cutanés à gauche et quelques erreurs au chaud et au froid sous le genou, à gauche également."
- Pas de troubles de la coordination.
- Nerfs crâniens : fibrillations du larynx et de la loupette du menton.
- L.C.R. normal.
- ✧ "Les modifications des chronaxies sont celles que l'on observe dans une affection médullaire.... "

Un an plus tard, l'amyotrophie avait gagné la ceinture scapulaire et les muscles du cou, du thorax, ainsi que de la loupette du menton ; il n'y avait plus de troubles de la sensibilité.

Le malade en était là de l'évolution lors de la publication. Il avait 34 ans et sa maladie durait depuis 4 ans.

- Les cas de syndrome parkinsonien -

- I-1 : père et grand-père des sujets précédents, était mort à 41 ans. "Il était atteint depuis l'âge de 35 ans d'une paralysie agitante avec des troubles mentaux légers".

Il semble que l'aïeul, le père de I-1, décédé à 49 ans, ait, lui aussi, tremblé dès l'âge de 30 ans.

- II-3 : Marcel PAR, troisième fils de I-1, représente le second cas de syndrome parkinsonien, début à 27 ans, mort à 42 ans d'affection intercurrente (occlusion intestinale aiguë, alors qu'il était grabataire et cachectique depuis 2 ans). L'autopsie ayant pu être faite, on trouve comme altérations "celles que l'on trouve habituellement dans les formes classiques de la paralysie agitante" ; aucune atteinte du cortex moteur et de la voie pyramidale n'est mentionnée.

- II-2 : Henri PAR, second fils de I-1, associe le syndrome parkinsonien à une amyotrophie distale des membres supérieurs.

Les deux syndromes apparaissent en même temps à 26 ans : petit tremblement des mains, atrophie de la saillie des pouces.

A 28 ans, le tremblement et le raidissement sont caractéristiques du syndrome parkinsonien.

A 29 ans, un examen neurologique mentionne : "une atrophie nette des deux éminences thénar et hypothénar et des interosseux palmaires et dorsaux, sans secousses fibrillaires et sans troubles sensitifs. Réflexes vifs partout, pas de signes pyramidaux..." Les muscles atrophiés étaient le siège d'une réaction de dégénérescence. Par la suite, l'amyotrophie s'étendit peu à peu aux membres supérieurs d'une manière diffuse (à 36 ans, à l'avant de chaque côté, l'aspect en main de singe) mais elle respecta les membres inférieurs. Ce malade se suicida à 37 ans.

L'origine encéphalique des deux syndromes est discutée et rejetée par Von BOGART et RADERMECKER, qui rappellent que des atrophies thénariennes et hypothénariennes ont été signalées comme séquelles de la maladie de Von ECONOMO (cas de WIMMER, de KORNIEY, de THIBAUT et AJUPIACUERRA, de FROMENT et GILFVOIS). C'est surtout en s'appuyant sur le caractère familial de ces syndromes parkinsoniens qui frappent plusieurs générations,

à de longues années d'intervalle, que VAN BOGAERT rejette l'étiologie encéphalitique et ne retient que le processus dégénératif. L'isochronie d'évolution des deux syndromes chez II-2 fait penser qu'il s'agit d'un même processus et non d'une simple coïncidence et nous avons ici un exemple d'une forme de passage entre deux types de maladies systématisées.

CAS. N° 47

— Famille de HASAERTS-VAN GEERTRUYDEN ; famille VAN K. (1955) —

Cette famille compte deux malades : une mère et son fils avec vérification anatomique du cas de la mère.

- Chez Madame Van K., le début se fait à 68 ans par une paralysie labio-glosso-laryngée progressive, absolument caractéristique. Un an après, le début bulbaire, commence l'atteinte médullaire par quelques fibrillations des deltoïdes ; puis peu à peu se constitue une amyotrophie des extrémités distales des quatre membres avec des réflexes tendineux très vifs ; les cutanés plantaires restent en flexion. Il n'y avait pas de troubles sensitifs. Le L.C.R. était normal à part une albuminorachie à 0,40 g./l.

Bientôt grabataire, cachectique, avec une congestion des bases pulmonaires, une respiration rapide et superficielle, cette malade mourut, âgée de 70 ans. L'évolution avait duré près de 2 ans.

L'autopsie confirme le diagnostic. Le moëlle présente :

- à hauteur de C5-C6, une pâleur importante des deux voies pyramidales, une très importante raréfaction des cellules radiculaires des cornes antérieures et une importante réaction gliale ; les cornes postérieures sont intactes.
- à hauteur de C8-D1, on retrouve la même pâleur des faisceaux pyramidaux croisés et directs, mais il y a aussi une légère pâleur des faisceaux de COLL.
- à la région dorsale moyenne, on retrouve encore l'atrophie des cornes antérieures et la pâleur des faisceaux pyramidaux, mais aussi une pâleur de toute la partie sous-pièle des cordons antéro-latéraux.
- à hauteur de L1, c'est le cordon antéro-latéral dans son entier qui est considérablement démyélinisé, mais de façon encore plus importante dans le champ des voies pyramidales ; les cordons postérieurs sont intacts ; la même raréfaction cellulaire et la même réaction gliale se retrouvant toujours ; elles ne vont diminuer qu'à partir de L2.

- Le fils de Madame Van K., à l'âge de 53 ans, voit apparaître une amyotrophie de l'éminence thenar gauche, qui gagne les interosseux, puis les muscles de l'avant-bras. A son tour, la main droite est atteinte et après un an et demi d'évolution, l'examen donne les résultats suivants :

- amyotrophie de la main et de l'avant-bras gauches : atrophie thenarienne, hypothermiennne et des interosseux à la main droite ; la force musculaire des deux mains est diminuée ;
- des fibrillations s'observent dans les deltoïdes et les pectoraux ;
- l'état des réflexes n'est pas indiqué ;
- on voyait aussi quelques fibrillations de la langue, à part quoi les paires crâniennes étaient normales ;
- pas de troubles sensitifs. L.C.R. : 2 éléments ; albumine 0,40 g/l.

Les autres membres de la famille étaient indemnes.

CAS N° 48

— Première famille de BOUDIN et BARBIZET : famille BLA. (1956) —

La première des deux souches publiées en 1956 par G. BOUDIN et J. BARBIZET groupe quatre cas de S.L.A. en deux générations, auxquels s'ajoute, semble-t-il, une forme fruste, partielle et d'évolution lente. Aucun cas ne comporte de vérification anatomique, mais la précision du tableau clinique ne laisse place à aucun doute.

Le malade qui fut à l'origine de la découverte de cette souche, Albert BLA, constate lui-même les premiers troubles à 42 ans et vint, très inquiet, consulter à la Salpêtrière, disant : "cela a commencé ainsi chez mon père".

Il avait alors une diminution de la force musculaire du membre inférieur gauche, portant sur l'extrémité distale, sans amyotrophie notable, avec des fibrillations, avec une réaction de dégénérescence ; les réflexes tendineux étaient vifs aux quatre membres, le cutané plantaire indifférent à gauche, en flexion à droite ; le réflexe masséterin était vif.

L'évolution confirme le diagnostic de forme pseudo-polynévritique de S.L.A. La maladie s'aggrave et s'étendit progressivement,

gagnent le membre inférieur droit, puis les deux membres supérieurs, enfin le bulbe. Six mois après le début, aux membres inférieurs, l'amyotrophie était considérable ; du côté gauche, le plus touché, l'achilléen était aboli, le rotulien très faible, le cutané-plantaire en flexion ; du côté droit, l'achilléen était très faible, le rotulien vif, le cutané-plantaire en extension. Aux membres supérieurs, il y avait une amyotrophie type ARAN-DUCHENNE bilatérale avec des réflexes tendineux très vifs. Le syndrome bulbaire était évident : fibrillations péri-buccales et de la langue, dont l'atrophie restait discrète, parésie du voile, troubles de la déglutition et accès de suffocation, le réflexe massétérin était vif.

Les accès de suffocation se répètent et le malade meurt 9 mois après le début.

- Le père avait eu à 47 ans une paralysie progressive et ascendante ayant successivement touché les membres inférieurs, les membres supérieurs et le bulbe ; il était mort de troubles respiratoires à la Salpêtrière, 9 mois aussi après le début.

- L'oncle paternel avait consulté à 63 ans environ à la Salpêtrière. Il avait une amyotrophie de la ceinture scapulaire et des deux mains, des fasciculations, une exagération des réflexes tendineux et pas de signe de Babinski ; le diagnostic avait été celui de S.L.A. Il était mort un an plus tard, au cours d'une crise d'asphyxie.

- La fille de cet oncle avait consulté le Professeur JEAN LHERMITTE qui avait fait le diagnostic de S.L.A. Successivement, les membres inférieurs, les membres supérieurs et le bulbe avaient été touchés. Elle était morte dans un syndrome asphyxique, moins d'un an, semble-t-il, après le début.

- Le frère cadet de la malade précédente, vers 46 ans, était, lui aussi, allé consulter le Professeur LHERMITTE pour des fibrillations du membre supérieur droit et des troubles de la marche, peu importants puisque l'année suivante il avait été mobilisé. Cinq ans plus tard, il n'avait que quelques rares fibrillations et une légère parésie des mains confirmée par une réaction de dégénérescence au niveau des muscles thenariens, hypothénariens et interosseux et prédominant du côté droit ; les réflexes tendineux étaient vifs aux quatre membres et les cutanés-plantaire en flexion. Mais à 63 ans, 17 ans après les premiers troubles, son état restait inchangé.

Cette amyotrophie des mains en rapport avec une atteinte cliniquement isolée du neurone moteur périphérique, existant depuis d'assez longues années et n'ayant aucune tendance à évoluer, semble bien constituer une "forme mineure et relativement fixée de la S.L.A."

CAS N° 49

— Deuxième famille de BOUDIN et BARBIZET : famille HER. —

La seconde famille décrite par BOUDIN et BARBIZET ne compte que deux cas : un père et sa fille, une forme à début bulbaire et une forme pseudo-polynévritique. Le diagnostic est cliniquement certain chez la fille, très vraisemblable chez le père.

- Chez la fille, Madame HER., la maladie commença à 67 ans, par une paralysie des releveurs du pied droit, avec des crampes des mollets. Un peu plus d'un an après ce début, Madame HER. entra à l'hôpital Saint-Antoine. Elle avait alors une paraplégie flasque prédominant à l'extrémité distale (logo antéro-externe surtout) et du côté droit, avec amyotrophie et nombreuses fasciculations. Le réflexe achilléen était normal à gauche et diminué à droite, côté le plus atteint dans sa réponse surele mais diffusé à la cuisse ; les rotuliens étaient tous deux vifs et diffusés ; à gauche, il y avait un signe de Bobinski, à droite, le cutané-plantaire était indifférent. Aux membres supérieurs, on ne notait qu'une légère paralysie des extenseurs des doigts et une atrophie des interosseux à la main droite ; les réflexes rotuliens y étaient vifs et polycinétiques. Enfin, la voix était nasale et le réflexe massétérin vif ; le L.C.R. était normal.

L'évolution confirme le diagnostic. Les troubles s'aggravèrent progressivement, la paralysie devint globale aux membres inférieurs, gagna la racine des membres supérieurs ; l'atrophie était évidente, les fasciculations nombreuses. Malgré cela, les réflexes tendineux restent vifs et diffusés. Les signes bulbaires s'enrichissent de l'atteinte de la langue, atrophie et fibrillante et de celle des masticateurs, mais le réflexe massétérin resta très vif. Tel était l'état de la malade lors de la publication de son cas.

- Chez le père, le début avait été bulbeux. A 60 ans, il avait commencé à présenter une dysarthrie et des troubles de la déglutition ; puis le marche était devenu difficile. BABINSKI, qu'il était allé consulter, avait parlé d'affection inguérissable, rapidement mortelle ; Pierre MARIE avait confirmé ce sombre pronostic. De fait, le malade était mort à 62 ans, 28 mois après le début.

Les auteurs admettent ici le diagnostic de S.L.A. comme très vraisemblable.

CAS N° 50

— Famille de BONDUELLE et BOUYQUES : famille P. —

La dernière souche publiée est celle de M. BONDUELLE et P. BOUYQUES. C'est elle qui fut à l'origine de cette thèse.

Elle groupe six cas en deux générations, auxquels manque, malheureusement, le contrôle anatomique.

- Chez le malade-princeps, Joseph P. (II-9 : arbre généalogique) conducteur de train à la S.N.C.F., le début des troubles remontait à mai 1953, époque à laquelle cet homme de 47 ans "remarquait une diminution de force du membre supérieur gauche, tout d'abord pour les mouvements d'élévation du bras". Très progressivement, l'impotence gagne le membre tout entier et atteint, de façon enlégue, le membre supérieur droit.

Six mois après les premiers troubles, en novembre 1953, le membre inférieur gauche est atteint à son tour, puis le membre inférieur droit.

Lors du premier examen, "après un an d'évolution, l'impotence était déjà considérable aux membres supérieurs où tous les groupes musculaires étaient atteints. D'une façon générale, elle prédominait d'une part à gauche, d'autre part à la racine du membre.

L'amyotrophie était déjà très importante pour le deltoïde. moins marquée pour le triceps et le biceps, discrète au niveau de l'avant-bras et des petits muscles de la main,

Aux membres inférieurs, la diminution de la force musculaire est moins importante. Ici, aussi, elle prédomine à gauche et à la racine, psoas et quadriceps.

L'examen permet de découvrir quelques fibrillations au niveau des muscles de la racine scapulaire et du bras, tout particulièrement du biceps, et aux membres inférieurs au niveau du quadriceps.

Les réflexes tendineux sont tous présents aux membres supérieurs et aux membres inférieurs. Cependant à gauche, le réflexe bicipital et le stylo-radial sont diminués et cette diminution contraste avec la vivacité du réflexe de flexion des doigts, à droite et à gauche. Le réflexe cutané-plantaire est en flexion à droite et à gauche. Les cutanés abdominaux sont normaux et symétriques.

Il n'existe aucun trouble de la sensibilité superficielle et profonde et disons tout de suite qu'il n'en existera jamais tout au long de l'évolution. Il n'existe aucun trouble sphinctérien. Depuis les premiers troubles, il existe des crampes fréquentes, atteignant l'extrémité distale des membres et de l'abdomen.

Les muscles du tronc et de la nuque sont normaux avec, au maximum, un très léger amincissement du trapèze gauche. Les muscles de la face sont normaux ainsi que la langue et la voile du palais. Il n'existe aucun trouble bulbaire.

Le L.C.R. est de formule normale avec : albumine 0,16 g/l 0,4 lymphocyte par mm³ ; B.W. négatif ; benjoin : 00090/02200/00000. Les épreuves manométriques sont normales.

B.W. négatif dans le sang.

L'examen électromyographique du deltoïde et du triceps droits mettent en évidence un appauvrissement des unités motrices du tracé de contraction volontaire. De ce fait, l'E.M.G. prend un type simple, une unité motrice se détachant nettement des autres et pouvant être suivie lors d'une activité à fréquence élevée. Un tel aspect est typique du processus neurogène périphérique. Le fait qu'on n'ait pas trouvé de loutour à la stimulation galvanique des muscles va de pair avec l'aspect électromyographique sus-décrit. Il doit être interprété comme en rapport avec une atteinte ancienne et lentement évolutive. L'absence de fibrillations électriques va dans le même sens. L'E.M.G. a, en outre, confirmé la présence de fasciculations sous forme d'activité sporadique et irrégulière d'unités motrices (Dr. J. SCHERRER)".

.... "En Octobre 1954, trois mois après le premier examen, l'aggravation est importante. L'impotence et l'amyotrophie se sont aggravées aux membres inférieurs et aux membres supérieurs. Les réflexes achilléens et rotuliens sont normaux, plutôt vifs. Aux membres supérieurs, seul le réflexe de flexion des doigts est vif. Le tricipital donne une faible réponse ; les réflexes bicipital, stylo-radial et les réflexes des pronateurs sont abolis. On constate de nombreuses fasciculations sur les muscles des ceintures scapulaires et des membres supérieurs. Il n'existe aucun signe bulbaire."

Ce sujet est examiné une dernière fois en Octobre 1955 :

"L'aggravation a été lentement et régulièrement progressive et le malade est alors à peu près complètement impotent. Seuls persistent quelques faibles mouvements de flexion et extension du pied et de flexion et extension des doigts. L'amyotrophie est globale et considérable. Les muscles du tronc sont atteints et la station assise est impossible sans soutien. Les sterno-cléido-mastoïdiens et les trapèzes sont très amyotrophiés mais conservent une certaine force musculaire. Il en est de même pour les muscles de la nuque et la tête n'est pas tombante. Le rotulien et l'achilléen droits donnent seuls une faible réponse. Les cutanés-plantaire sont en flexion. Les muscles de la face, le pharynx, la voile, la langue sont apparemment normaux, mais le malade signale des troubles de la déglutition. La mort survient en février 1956 par troubles respiratoires avec un foyer d'atélectasie pulmonaire à droite, après une évolution totale d'un peu moins de trois ans."

- "La mère du malade (I-2) est la seconde d'une fratrie de quatre filles. Elle-même et deux de ses sœurs (I-1 et I-4) sont mortes de paralysie progressive très comparable, dans sa lente progression, à celle dont lui-même est atteint avec cette différence que le début aurait eu lieu par les muscles de la nuque avec atteinte secondaire des membres supérieurs, puis des membres inférieurs. Début à 50, 39 et 33 ans et durées respectives d'évolution de 5, 6 et 2 ou 3 ans".

"On ne sait rien de la génération précédente et des collatéraux."

"A la génération suivante, Joseph P. est le neuvième de dix enfants. Deux sont morts-nés et un dans les premiers mois de la vie. Deux sœurs aînées (II-4 et II-7) ont été atteintes d'une paralysie progressive avec début à 35 et 36 ans et évolution de 5 à 6 ans".

"La première d'entre elles (II-4), alors âgée de 37 ans, a été examinée en 1935 par le Dr. CHAVANY qui a bien voulu communiquer les renseignements la concernant ; d'autant plus précieux que ce sont les seuls précis que l'on possède sur ces différents cas familiaux, Atrophie musculaire du type ARAN-DUCHENNE prédominant à gauche. Atteinte fonctionnelle des muscles lombo-pelviens : la malade se relève comme une myopathique. Tous les réflexes tendineux sont plutôt vifs ; pas de signe de Babinski. Pas de troubles sensitifs, pas de contractions fibrillaires. L.C.R. normal : albumine 0,22 ; 1,2 élément ; B.W. TAKATA-ARA, PANDY et WEICHBROD négatifs ; bonjoin colloïdal normal. La durée totale de l'évolution a été chez cette malade de 5 ans".

Quant aux sept enfants du malade princeps (II-9), dont l'aîné était âgé de 20 ans, ils étaient tous indemnes de toute affection neurologique.

Ce cas appelle une remarque ; il comporte une note inhabituelle, la diminution, puis l'abolition de certains réflexes tendineux alors que le corps musculaire n'est pas entièrement détruit. Toutefois, ce fait ne suffit pas à mettre en doute le diagnostic de S.L.A. ; d'une part, on sait que l'absence de signes pyramidaux décisifs est loin d'être exceptionnelle dans la maladie de CHARCOT et que c'est parfois l'examen anatomique seul qui permet d'affirmer l'atteinte du neurone moteur central ; d'autre part, nous avons, au début de cette thèse, en accord avec nombre d'auteurs, admis la possibilité de formes incomplètes de la S.L.A. formes bulbo-spinales sans atteinte pyramidale et même formes bulbeuses pures et spinales pures. Enfin, si le malade de BONDUELLE et BOUYGUES, avec ses réflexes diminués ou abolis, représente une forme pseudo-poliomyélitique, un autre malade de la même souche, celui de CHAVANY, avait tous ses réflexes tendineux présents et ceux-ci étaient même "plutôt vifs", en sorte que le Dr. CHAVANY avait noté que cette affection avait l'aspect caractéristique d'une S.L.A. et que seule l'existence de trois cas familiaux antérieurs (la mère et les deux sœurs) le faisait douter de ce diagnostic.

AUTRES FAMILLES (1957)

KURLAND, dans un récent travail (1957) fait état de quelques autres familles découvertes et qui, à notre connaissance, n'ont pas jusqu'alors été publiées.

.- Six nouvelles familles américaines auraient été observées aux Etats-Unis :

- soit par KURLAND lui-même
- soit par d'autres neurologistes. L'une de ces dernières familles, fixée aux Etats-Unis avant le début du XIXème siècle, et étudiée par ENGEL, compterait 12 cas de S.L.A. répartis sur 4 générations.

2.- Toujours selon KURLAND, RAMIREZ aurait trouvé :

- deux souches à Madrid
- et une souche aux Iles Canaries.

.- et KANEKO, d'Osaka, deux souches au Japon, dans une région montagneuse et isolée de la péninsule Kii, où la S.L.A. , sous sa forme sporadique, serait un peu plus fréquente que dans la ville d'Osaka.

.- Enfin, toujours au Japon, MURAKAMI et HIBINO, de Nagoya, ont observé deux souches semblables de paralysie bulbaire progressive associée à une amyotrophie de la ceinture scapulaire, apparaissent à l'âge moyen de la vie, évoluent pendant de longues années et ne frappent que les sujets du sexe masculin.

KURLAND relate brièvement ces deux observations :

a.- Dans la première famille, le malade principal était un vieux paysan de 60 ans, chez qui était apparue, vingt ans plus tôt, une paralysie bulbaire progressive. Il présentait une paralysie labio-glosso-laryngée typique et une amyotrophie, une parésie et des fasciculations des muscles de la ceinture scapulaire,

Un frère du malade et trois autres hommes de la famille dans les deux générations précédentes avaient eu une atteinte analogue à l'âge adulte et avaient survécu vingt ans aux premiers symptômes.

b.- Dans la seconde famille, il s'agissait d'un homme de 45 ans atteint d'une paralysie bulbaire analogue à celle de la souche précédente et d'une parésie de la musculature du cou et des épaules. Le syndrome évoluait progressivement depuis 7 ans.

Un frère avait une paralysie bulbaire lentement progressive,

Notre travail était terminé lorsque ALAJOUANINE et NICK rapportèrent à la Société Française de Neurologie une observation très intéressante, qu'il est trop tard pour inclure dans notre statistique.

Il s'agit de trois cas de S.L.A. dans une fratrie de cinq. Les malades sont les trois derniers. L'aîné de la fratrie est mort à 78 ans "sans avoir présenté de signes neurologiques" et le second est vivant et bien portante à 80 ans.

- Ludovic DAR, le troisième de la fratrie, est mort à 68 ans d'un ictère grave d'inoculation, 18 mois après le début d'une S.L.A. typique et banale, d'évolution subaiguë : "amyotrophie des membres supérieurs avec fasciculations et crampes, hyperréflexivité aux quatre membres, double signe de Babinski" (malade suivi par le Dr. DENOYELLE de Tours).

- Victor DAR, le quatrième, ayant été examiné par le Professeur ALAJOUANINE, 3 ou 4 mois avant sa mort, survenue à l'âge de 58 ans.

"Il représentait comme une forme bulbaire presque pure où les signes essentiels affectaient la langue, le pharynx, le larynx et bientôt les muscles du cou, avec tout ou plus des fasciculations diffuses au niveau des membres et une hyperréflexivité tendineuse et un double signe de Babinski."

- Judith DAR, la dernière, est vivante à 73 ans, 20 ans après le début des troubles. Elle ne présente qu'une amyotrophie des membres supérieurs et de la ceinture scapulaire et un signe de Babinski bilatéral. "tableau que l'on peut peut-être étiqueter sclérose latérale amyotrophique", disent les auteurs.

Le début remonte à l'âge de 53 ans et se fait par la ceinture scapulaire. Trois ans plus tard, il n'y a encore qu'une amyotrophie des deltoïdes, avec des fasciculations et une abolition des réflexes tendineux des membres supérieurs, sans atteinte des membres inférieurs, où les réflexes tendineux sont normaux, sans aucun signe pyramidal, sans troubles sensitifs et avec un L.C.R. normal.

Ce tableau typique de poliomyélite antérieure chronique progresse très régulièrement et très lentement et l'amyotrophie après 20 ans d'évolution resta limitée aux membres supérieurs, où l'atteinte de l'extrémité distale est discrète, à la ceinture scapulaire et aux muscles postérieurs du cou.

Mais si pendant les onze premières années de l'évolution, l'amyotrophie spinale est restée pure, un double signe de Babinski a depuis lors été régulièrement constaté, auquel se réduit encore le syndrome pyramidal de ce qui n'est déjà plus une poliomyélite antérieure chronique et de ce qu'il est légitime de considérer comme une S.L.A. à marche lente (rotuliens, vifs, achilléens abolis).

Aucun autre cas de S.L.A. ne se retrouve chez les ascendants et les collatéraux.

Cette souche présente un double intérêt, comme le soulignent les auteurs :

- 1.- Elle réunit des formes cliniques très différentes : forme commune, forme bulbeuse à évolution aiguë, forme à type de poliomyélite antérieure chronique. Elle constitue ainsi un bon exemple de ce que nous avons observé dans la plupart des souches, à savoir qu'il n'existe pas de type clinique et évolutif propre à chaque famille, (cf. Chapitre suivant).
- 2.- Elle montre qu'il n'y a pas de frontière entre la poliomyélite antérieure chronique et la Maladie de CHARCOT et justifie la conception large de la maladie, admise par nombre d'auteurs, surtout étrangers, faisant de la Poliomyélite antérieure chronique et de la paralysie progressive bulbeuse progressive, affections d'ailleurs bien plus rares que la S.L.A., des formes partielles de celle-ci.

Nous avons déjà rencontré dans deux familles (n° 46 et 48) de S.L.A., un cas d'amyotrophie spinale pure d'évolution extrêmement lente. Ces deux cas ne diffèrent de celui de Judith DAR. que par l'absence de signe de Babinski, mais l'évolution fut interrompue chez l'un d'eux par un suicide et ne put être suivie jusqu'au bout chez l'autre qu'on perdit de vue.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE DEUXIEME

LES CAS MECONNUS

KURLAND n'a connu les derniers cas que nous venons de citer que par communication orale de ceux qui les avaient observés. Ces cas ne semblent pas avoir fait l'objet de publications. Nous touchons ici une première cause de méconnaissance de la S.L.A. familiale. Il nous semble qu'il en est d'autres.

- Il est possible que le caractère familial de certains cas soit méconnu, faute de la part du malade d'être suffisamment renseigné sur ses ascendants ou ses collatéraux, ce qui est de plus en plus fréquent par suite du brassage des populations, faute aussi, de la part du médecin, de rechercher systématiquement des antécédents familiaux dans une affection dont la forme habituelle est sporadique. Il suffit, pour s'en convaincre, de se rappeler que les six cas de KURLAND et MULDER, qui comptent parmi les plus beaux de la littérature, n'ont été découverts que secondairement et à la suite d'une enquête systématique.
- Il est possible qu'un certain nombre de cas familiaux ne soient pas publiés faute de renseignements suffisants. Nous n'en voulons pour preuve que les deux observations suivantes, que nous ne pouvons considérer que comme probables, pour n'avoir pu examiner les autres cas pathologiques de la famille et n'avoir sur eux que des renseignements insuffisants.

DEUX CAS PROBABLES

CAS N° 51

Famille GOD.

Cette famille compte deux cas de S.L.A. chez deux frères, dont l'un est encore en vie et dont l'autre n'a pas été autopsié. Leur mère eut une paraplégie avec amyotrophie dont le diagnostic rétrospectif exact est impossible (arbre généalogique).

- Monsieur Maurice GOD. (III-11), fonctionnaire de la S.N.C.F., avait 39 ans quand, en octobre 1956, s'étant mordu la langue au cours d'un repas, il remarqua à cette occasion une certaine gêne de la parole.

En Novembre 1956, à la suite d'une nouvelle morsure de la langue, il est envoyé en consultation au docteur BONDUELLE. L'élocution était un peu difficile, la parole un peu "chuintée", le siglement malaisé ; il y avait aussi, depuis octobre, une petite gêne de la déglutition.

L'examen découvrait aussitôt une atrophie de la langue, bilatérale mais prédominant à droite, accompagnée de fibrillations et une légère atrophie des lèvres. Le reste de l'examen était normal ; en particulier, la voile et la paroi postérieure du pharynx se contractaient bien ; le réflexe massétérin et les réflexes tendineux étaient normaux. La seule autre anomalie était une anisocorie : la pupille droite était plus grande que la gauche.

Le Docteur BONDUELLE conclut à une paralysie labio-glosso-laryngée au début et fit hospitaliser ce malade dans son Service de l'Hôpital Saint-Joseph pour quelques examens complémentaires.

- L'examen ophtalmologique (Dr. LAVAIL) confirme l'intégrité des réflexes pupillaires et de la métricité extrinsèque des yeux. Le Docteur LAVAIL ne pensait pas qu'il y eût un rapport direct entre l'inégalité pupillaire et la paralysie labio-glosso-laryngée.
- L'examen oto-rhino-laryngologique ne retrouvait rien d'autre que l'atrophie linguale ; les muscles pharyngiens, la voile fonctionnaient normalement (Dr. ALBERTINI).
- Réactions sérologiques de la syphilis normales.
- L.C.R. normal, contenant 1 élément par mm³, 0,18 g/l d'albumine ; réaction de Kolmer négative ; benjoin : 00000/02200/00000.

Le malade est revu le 22 mai 1957. Son état est pratiquement inchangé : langue racornie et fibrillante, asymétrie labiale, pas de fibrillations des membres supérieurs et du thorax ; réflexe massétérin faible, comme les réflexes des membres supérieurs qui sont difficiles à obtenir ; aux membres inférieurs, les réflexes tendineux sont plus vifs, les cutanés-plantaire sont en flexion franche.

Nous avons réexaminé Monsieur Maurice GOD. avec le Docteur BONDUELLE le 19 Mars 1958, soit près de 18 mois après le début de sa maladie. Au syndrome bulbeux s'était ajouté un syndrome amyotrophique ; le syndrome pyramidal manquait. Malgré cela, le diagnostic de S.L.A., du fait de l'âge, de l'allure évolutive, ne faisait pas le moindre doute.

Il n'y avait pratiquement pas de changement pour les lèvres et la langue ; la déglutition et l'élocution n'étaient pas plus difficiles ; le seul fait nouveau, en ce qui concerne le syndrome bulbeux, était l'existence d'une parésie bilatérale du voile. Le réflexe massétérin était normal.

Vers Janvier 1958, était apparue une gêne de la marche et l'examen des membres supérieurs constatait une parésie très importante, bilatérale et symétrique des fléchisseurs dorseux du pied et du triceps sural, une parésie plus légère et prédominante à droite des quadriceps et des psoas. L'amyotrophie n'était évidente que sur le quadriceps droit. De rares fibrillations s'observaient spontanément au membre inférieur droit. Les réflexes rotuliens étaient vifs et symétriques, l'achilléen droit normal, l'achilléen gauche presque aboli, les cutanés plantaires en flexion franche à droite et à gauche.

Aux membres supérieurs, ni déficit moteur, ni amyotrophie ; les réflexes tendineux étaient difficiles à obtenir ; de rares fibrillations se voyaient au niveau du deltoïde et du triceps gauches, ainsi que du grand dorsal.

Ce malade n'a pas été revu depuis ; il est encore en vie à notre connaissance.

Il présente une S.L.A. ayant commencé à 39 ans par une paralysie labio-glosso-laryngée, qui reste très peu évolutive un an 1/2 après le début du mal, à laquelle se sont joints, après 15 mois d'évolution, une parésie et une amyotrophie des membres inférieurs bilatérales à prédominance droite et distale. Il existe des fibrillations non seulement aux membres inférieurs, mais aussi au membre supérieur gauche.

Il n'y a pas de syndrome pyramidal franc et le réflexe achilléen gauche est presque aboli, constituant là un aspect pseudo-polynévritique ; en revanche, la conservation de l'achilléen droit dans un territoire qui est pourtant le siège d'une importante parésie, est très caractéristique de la S.L.A.

Interrogé systématiquement ce malade sur ses antécédents familiaux, nous avons pu retrouver chez son frère aîné, l'existence d'une maladie ayant tous les caractères de la S.L.A. et chez sa mère celle d'une paraplégie,

Monsieur Maurice GOD, qui n'a pas d'enfants, est le dernier d'une fratrie de trois. L'aîné, une fille (III-9) est morte à 5 ans de cause inconnue. La seconde, un fils (III-10) Rémi GOD, va nous intéresser maintenant.

- Rémi GOD, avait été, à 19 ans, amputé partiellement du pied gauche à la suite d'un traumatisme important.

Vers l'âge de 31 ans, c'est-à-dire vers 1934 ou 35, il commence à se plaindre d'une faiblesse de la jambe gauche, qui l'empêchait de pédaler notamment. Les troubles s'aggravent assez rapidement et de façon progressive et réalisent bientôt une paraplégie prédominant au membre inférieur gauche avec amyotrophie, qui laissera toujours possible la station debout et la marche.

Il avait, en 1935, consulté à l'Hôpital Tenon le Docteur LEHELLE qui, toujours d'après Madame GOD, "déclare de l'atrophie musculaire des deux jambes". Le Docteur LEHELLE, que nous tenons à remercier de son extrême obligeance, n'a pu retrouver trace de cette consultation : dans ses archives. Quant au médecin traitant, il est décédé.

Madame GOD, précise encore qu'il n'y avait pas de douleur ni de crampes.

Mais c'est surtout la fin du malade qui est significative. Vers la fin de sa vie, apparurent des troubles de la déglutition ("il ne pouvait plus avaler"), une dysarthrie, une paralysie de la langue, qui était "épaisse" et ne pouvait plus être tirée hors de la bouche et, enfin, des troubles respiratoires, tous troubles qui nécessiteront son admission d'urgence le 25 octobre 1942 dans le service d'O.R.L. du Centre Hospitalier de Lens, où il mourut la nuit suivante, quelques heures seulement après son entrée. Il était âgé de 38 ans. La maladie avait duré sept à huit ans.

Ces faits suggèrent une mort par troubles respiratoires aigus sur laquelle nous n'avons pu avoir d'autres renseignements.

Telle quelle, cependant, cette observation incomplète, reconstituée d'après les témoignages de la famille, nous paraît absolument caractéristique de la maladie de CHARCOT.

Rémi GOD. a laissé deux enfants, un fils et une fille, âgés respectivement de 21 et 17 ans, bien portants. Sa veuve s'est remariée avec son beau-frère, Maurice GOD, frère cadet de Rémi, dont nous avons déjà vu l'histoire.

Le père de Maurice et de Rémi est mort à 73 ans de cause inconnue, mais en tout cas, exempt de tout signe de S.L.A. Du côté paternel, aucun ascendant ou collatéral n'aurait présenté l'affection semblable à celle de notre malade.

Du côté maternel, il n'en est pas tout à fait de même.

- Madame GOD. (II-3), mère de Maurice et de Rémi, est morte à 65 ans, le 5 Février 1948, après quinze jours d'une affection aiguë caractérisée essentiellement par une diarrhée. Mais depuis la quarantaine, elle était paralysée des membres inférieurs. Cette paraplégie avait évolué progressivement et assez rapidement au début, de sorte que 18 mois après les premiers symptômes, elle ne pouvait déjà plus marcher. Cette paraplégie s'accompagnait d'amyotrophie : "les jambes étaient amaigrées" écrit sa belle-fille. Toujours d'après cette dernière, il ne paraît pas qu'il y ait eu d'atteinte des membres supérieurs, ni de fibrillations, ni de troubles sensitifs objectifs, non plus que de troubles de la parole, de la mastication, de la déglutition. Dans les derniers jours de sa vie, à 65 ans, existait une dyspnée. Mais entre temps, il semble bien que pendant une vingtaine d'années, la malade soit restée stationnaire.

Cette malade n'a jamais été hospitalisée. Elle n'aurait jamais consulté de neurologue. Son médecin habituel, le Docteur DELATTRE, d'Hazebrouck, a qui nous avons écrit, nous a fort aimablement répondu qu'il ne se souvenait plus du diagnostic posé et se rappelait seulement que la période terminale avait été effectivement marquée par une diarrhée profuse.

Il est impossible, avec si peu de renseignements, de faire un diagnostic rétrospectif. Ce qu'on sait s'accorde mal avec

celui de S.L.A. : l'évolution est trop longue ; la mort semble due à une affection intercurrente. Peut-être s'agissait-il néanmoins d'une forme "arrêtée" dans son évolution.

Les ascendants et collatéraux de Madame GOD, n'auraient jamais rien eu qui ressemblât de près ou de loin à la S.L.A. La mère de cette femme (I-2) était morte fort âgée ; de son père, on ne sait rien ; elle avait une sœur morte aussi très avancée en âge et deux frères morts respectivement à 60 et 62 ou, 65 ans. De ses nombreux neveux et nièces, on sait peu de chose. L'arbre généalogique résume ces connaissances.

Cette observation nous a paru cependant convaincante : notre malade III-11 est, à coup sûr, atteint de S.L.A. ; point n'est besoin d'un contrôle anatomique pour faire un tel diagnostic ; l'évolution ne saurait d'ailleurs se prolonger longtemps et nous pensons pouvoir le suivre encore. Le cas du frère III-10, bien qu'il ait été reconstitué sur des témoignages non médicaux, est si évocateur qu'il emporte notre conviction. Le cas de la mère reste douteux.

En réalité, si nous rapportons ce cas et le suivant, ce n'est pas pour prouver l'existence de formes familiales de S.L.A., surabondamment attestée par les observations plus spectaculaires que nous venons de passer en revue, mais pour montrer qu'on peut aisément passer à côté de ces formes familiales et que l'étude des antécédents familiaux doit être systématique, précise et aussi complète que possible pour être valable. Il ne faut pas compter sur le malade pour raconter de lui-même ce qu'il sait ; quant au médecin, s'il n'est pas orienté vers une affection à caractère fréquemment héréditaire, il ne fait pas une enquête familiale.

CAS N° 52

Famille NER.

C'est pour les mêmes raisons que nous allons exposer le cas suivant qui concerne deux sœurs (arbre généalogique).

- Madame L. (II-13), née Françoise NER., d'origine italienne, âgée de 56 ans, femme de ménage, a consulté dans le Service de Neurologie de l'Hôpital Saint-Joseph en mai 1958, pour des troubles de la phonation et une faiblesse de la musculature de la nuque.

Le début des troubles remontait à trois mois.

En Février 1958, Madame L. s'aperçut qu'elle avait du mal à relever la tête, qui lui paraissait lourde.

Quelques semaines plus tard, elle remarqua l'apparition de troubles de la phonation, le parole devenant lente et la voix nasennée, et de troubles de la déglutition des solides, les aliments restant "collés", selon son expression. Pas de fausses routes, pas de rejet des liquides par la nez;

Enfin, elle avait des accès de rire et de pleurs spasmodiques, qu'elle ne pouvait maîtriser et qui, précisait-elle, ne correspondaient pas à son état intérieur.

Envoyée alors en consultation à la Salpêtrière dans le service du Professeur ALAJOUANINE, elle avait vu le Professeur Agrégé François LHERMITTE qui avait porté le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique. Nous lisons dans la réponse à son médecin du Professeur Agrégé F. LHERMITTE : "Dysarthrie paralytique pseudo-bulbaire. Akinésie du facial inférieur des deux côtés. Rire et pleurs spasmodiques, massétérin très vif. Syndrome pyramidal bilatéral des quatre membres. Syndrome nucléaire : bulbaire (les deux XII), spinal, dans le moëlle cervicale supérieure et moyenne."

Notre examen du 30 Mai 1958 montrait que le mal avait depuis continué de progresser lentement :

- Ceinture scapulaire et nuque : la force musculaire des muscles de flexion et d'extension de la nuque est diminuée en sorte que le malade a coutume de se tenir la tête un peu inclinée sur la droite et que si elle penche collo-ci en avant, elle n'a presque plus la force de la redresser et reste quelques instants tête baissée. Les trapèzes et les sterno-cléido-mastoïdiens paraissent intacts ; lespectoraux sont un peu touchés du côté gauche .

- Aux membres supérieurs :

du côté droit : la force musculaire est intacte, ou à peu près, en dépit d'une atrophie du deltoïde et du triceps ;

du côté gauche, la force musculaire est diminuée sur le deltoïde, le triceps, le biceps, les muscles de la flexion-extension du poignet, les muscles de l'éminence thénar et du premier espace interosseux.

Des fibrillations s'observent spontanément aux deux membres supérieurs, surtout à gauche (deltéide, biceps, triceps, muscles épicondylaires), moins à droite (deltéide, triceps).

Les réflexes tendineux sont vifs et symétriques aux membres supérieurs à l'exception du tricipital et du cubito-pré-
teur gauches qui sont très diminués. Il existe un signe d'Hoffmann bilatéral, mais plus net à gauche.

- Aux membres inférieurs :

- la force musculaire est bien conservée ;
- il n'y a pas d'amyotrophie visible ;
- les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs et symétriques, les cutanés-plantaire en flexion,

En outre, on ne constate ni trouble sensitif, tant subjectifs qu'objectifs, ni troubles sphinctériens, ni troubles trophiques, mis à part l'amyotrophie et des séquelles d'eczéma des mains et des avant-bras.

La paralysie labio-glosso-laryngée est déjà très importante ; elle est symétrique. Les mouvements des lèvres dans la mimique sont diminués ; les lèvres serrent moins fortement ; souffler et siffler sont impossibles ; la protrusion de la langue, dont l'atrophie est modérée et qui fibrille sans casse, ne dépasse pas de plus de 2 cm. les arcades dentaires ; le voile ne se contracte que faiblement, de façon symétrique ; la voix ne peut plus s'élever, reste lente, à la fois nasonnée et gutturale ; la déglutition est difficile pour les solides, qu'il faut prendre par petites bouchées et mastiquer longuement, en s'arrêtant parfois "parce que les mâchoires sont fatiguées". La motricité extrinsèque et intrinsèque des globes oculaires est normale. Pas de troubles sensitifs de la face, ni de troubles sensoriels ; pas de troubles cérébelleux ni extrapyramidaux.

- les fonds d'yeux sont normaux ;
- le rire et le pleurer spasmodiques ont disparu depuis une ou deux semaines ;
- le réflexe massétérin est exagéré.
- l'examen somatique général est tout-à-fait normal, à part une T.A. à 17-18

Aucun examen paraclinique n'a été pratiqué à l'hôpital Saint-Joseph, le malade n'y ayant pas accepté l'hospitalisation et le diagnostic étant évident.

Nous avons dressé systématiquement l'arbre généalogique de cette malade. Elle a quatre enfants, trois fils et une fille, dont l'aîné a 33 ans et le dernier 14 et qui sont bien portants.

Née en Italie, dans la région d'Arezzo, elle est la dernière d'une fratrie de treize. Ayant quitté depuis longtemps l'Italie n'y étant retournée que deux fois, en 1942 et en 1944, et ayant peu de contacts avec sa famille restée là-bas, elle ne peut fournir que les renseignements très incomplets :

- . son père (I-2) est mort à 61 ans, d'une maladie de coeur ;
- . sa mère (I-3) à 75 ans de cause inconnue ;
- . son frère aîné (II-1) a été tué pendant la guerre de 1939-1945 ;
- . une sœur (II-2) et une autre (II-9) sont mortes de cause inconnue ;
- . un frère (II-8) a probablement succombé à une tumeur maligne de la parotide vers la cinquantaine ;
- . un autre (II-10) est mort d'une affection oculaire indéterminée ;
- . les six autres frères et sœurs sont en vie, mais elle est peu renseignée sur leur état ;
- . reste une sœur (II-4) dont le peu que nous apprit notre malade donne la conviction qu'elle avait aussi une S.L.A.

- Consilla Ner (II-4) est morte en Janvier 1922 à l'hôpital d'Arezzo après une maladie ayant duré un peu plus d'un an. Cette maladie avait commencé pendant une grossesse, vers la quarantième année; elle était caractérisée par une paralysie progressive, ayant commencé par un membre supérieur, puis s'étant étendue aux quatre membres à la fin de l'évolution, cette femme avait, disait sa sœur, une grande difficulté pour parler et "bavait sans cesse". Il n'a malheureusement pas été possible de vérifier ce récit.

Elle laisse quatre enfants qui seraient bien portants mais dont nous n'avons pu savoir l'état actuel.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE TROISIEME

DISCUSSION DES CAS

I.- CRITERES DE VALIDITE DES OBSERVATIONS

A.- LES LIMITES DE NOTRE ETUDE ET LES CONFINES NOSOLOGIQUES DE LA S.L.A.

Nous avons, dans le premier chapitre, résumé les observations qui, à notre connaissance, représentent toutes les souches publiées jusqu'à ce jour,

- soit sous le nom de S.L.A. familiale de l'adulte ;
- soit sous un autre nom, mais ayant été par la suite considérées comme telle, ou étant susceptibles de l'être.

1.- Nous laisserons de côté, dans ce chapitre nouveau, la S.L.A. des Chamorro dont l'étude la plus récente et la plus complète est l'oeuvre remarquable de KURLAND et MULDER.

En effet, parmi les 52 observations résumées, nous éliminons de l'étude qui va suivre les 10 souches, n° 24 à 33, décrites par KOERNER à l'île de Guam, ainsi que la souche n° 34 (famille J.Q. de KURLAND et MULDER) et cela pour plusieurs raisons.

Les dix souches de KOERNER, dont l'authenticité ne fait pas de doute :

- ne sont pas décrites séparément, une par une et en détail, comme les autres souches de la littérature, KOERNER ayant étudié en bloc toutes les S.L.A. de l'île de Guam, qu'elles aient ou non des antécédents familiaux. Ces souches ne se prêtent donc pas à l'étude clinique, évolutive, anatomique, étiologique et génétique

que nous nous proposons de faire pour les seules formes familiales de la S.L.A.

- de plus, les arbres généalogiques publiés par KOERNER sont considérés par KURLAND et MULDER comme inexacts ou incomplets ;

- et à l'heure actuelle, il n'existe pas de relation complète et publiée des souches existant aux Iles Mariannes.

Nous limitons donc volontairement cette étude aux formes familiales de la S.L.A. observées en dehors de la population Chamorro et nous individualiserons les grandes caractéristiques de ces formes pour les comparer avec :

- d'une part, les formes sporadiques de la S.L.A. observées également en dehors de la population Chamorro ;

- d'autre part, avec la S.L.A. sporadique ou familiale observée chez les Chamorro

afin de voir s'il y a identité ou non entre ces trois groupes.

2. - En revanche, nous incluons dans notre étude les formes familiales de la paralysie bulbaire progressive et de l'amyotrophie spinale progressive chez l'adulte.

Certaines des observations que nous avons résumées semblent appartenir cliniquement :

à la paralysie bulbaire progressive de DUCHENNE

ou à l'amyotrophie spinale progressive d'ARAN et DUCHENNE (poliomyélite antérieure chronique).

Mais il s'agit là, pour un certain nombre d'auteurs, de formes partielles d'une maladie unique, dont la forme complète est représentée par la S.L.A.

Le problème des limites nosologiques de la S.L.A. reste complexe et difficile à résoudre et l'histoire des vicissitudes des maladies parentes illustre bien cette difficulté.

L'existence propre de l'amyotrophie spinale progressive, décrite par ARAN et DUCHENNE, fut remise en cause par l'isolement

de la S.L.A., la syringomyélie et des myopathies et fut niée par Pierre MARIE et par GUILLAIN et le reste par la plupart des auteurs anglo-saxons ; CHARCOT, en revanche, puis DEJERINE et ANDRE-THOMAS, ALAJOUANINE, HAQUENAU en ont défendu l'autonomie.

Les mêmes vicissitudes arrivèrent à la paralysie bulbaire progressive isolée par DUCHENNE, puis rattachée à la S.L.A. par DEJERINE, mais que GUILLAIN, ALAJOUANINE et BERTRAND, van BOGAERT rendent à son indépendance première.

En fait, l'une et l'autre, du seul point de vue anatomo-clinique, existent incontestablement, encore que les cas purs en soient très rares et qu'il soit fréquent que ce qui paraît cliniquement être une paralysie bulbaire progressive ou une amyotrophie spinale progressive se révèle à l'examen anatomo-pathologique être une S.L.A., l'atteinte pyramidale étant restée latente. Du point de vue nosologique, en revanche, le problème de leur autonomie n'est pas résolu avec certitude et ne pourra pas l'être tant que leur cause et celle de la S.L.A. resteront ignorées.

Dans notre étude, nous adoptons l'opinion uniciste et nous nous rangeons à l'avis de notre maître BONDUELLE qui écrit : "On ne peut s'empêcher de penser que ces diverses affections qui, dans leurs formes les plus typiques, ont une physionomie très tranchée (mais dont il est certain que tous les intermédiaires et topographiques et évolutifs les réunissent), qui toutes sont des maladies systématisées, avec des lésions de type dégénératif de nature, sinon de topographie, exactement comparable, semblent bien constituer un vaste groupe morbide dont la sclérose latérale amyotrophique pourrait être considérée comme la forme la plus complète, et de beaucoup la plus fréquente."

B.- DEFINITION DES TROIS GROUPES DANS LESQUELS LES OBSERVATIONS SERONT REPARTIES SUIVANT LEUR VALEUR

Une fois défini l'objet de notre étude, qui est la S.L.A. familiale de l'adulte et ses formes partielles, en dehors les populations Chamorro, nous allons examiner la valeur de notre matériel d'étude. Pour le faire, nous classerons les 34 observations restantes. (ou groupes d'observations) en trois catégories :

- cas à RETENIR avec CERTITUDE
- " PROBABLES
- " A REJETER.

1.- CAS A RETENIR AVEC CERTITUDE

Ils apporteront la preuve irréfutable de l'existence de formes familiales de la S.L.A. en dehors des populations Chamorroes. La certitude doit porter :

- sur le diagnostic de S.L.A.

• qui peut être seulement clinique lorsque l'observation est assez complète et précise ;

• qui peut être vérifié anatomiquement, sans que cette vérification anatomique soit indispensable ;

- et sur la nature familiale, que nous considérerons comme résultant de la survenue de deux cas certains ou moins de S.L.A. dans la même famille. Cela suppose donc l'observation médicale d'au moins deux les malades ou, à défaut, des renseignements extra-médicaux suffisamment précis, portant sur plusieurs malades.

2.- LES CAS PROBABLES

Ce sont ceux où le doute peut naître :

- soit sur le diagnostic de S.L.A.

• du fait d'une observation incomplète ou imprécise ;

- soit sur la nature familiale :

• du fait que celle-ci ne repose que sur de vagues récits du malade ou de ses proches ou que sur une affirmation diagnostique médicale non étayée de la relation de l'observation.

Toutefois, dans ces cas, dont l'analogie avec les cas certains est frappante, la présomption devrait telle qu'elle entraîne, à défaut de certitude, la conviction. De ces cas probables, nous pensons que la petite place qu'ils laissent encore à l'erreur les rend impropres à prouver de façon irréfutable l'existence de formes familiales de la S.L.A. mais qu'une fois admise cette existence, ils acquièrent toute leur valeur pour l'étude sémiologique, évolutive, étiologique et génétique de ces formes.

3.- LES CAS A REJETER

Ils réunissent ceux où le diagnostic de S.L.A. ou bien la nature familiale de celle-ci est :

- soit manifestement faux,
- soit bien improbable,
- soit tellement incertain que la marge d'erreur devient considérable.

II.- EXAMEN DE LA VALEUR DES OBSERVATIONS

1.- SONT A REJETER :

- Les cas n° 2 de OSLER, et 3 de HAMMOND qui, sans qu'on puisse nier qu'ils représentent d'authentiques S.L.A. familiales, laissent trop de place au doute, parce que trop anciens et par suite trop imprécis et trop incomplets dans leur description clinique.
- Les cas n° 4 et 4 bis de COWERS qui, d'une part, ont été décrits à une époque déjà lointaine (1888) comme "atrophie musculaire spinale chronique" et dont toute de connaître le tableau on ne peut dire s'ils peuvent être replacés dans le cadre de la maladie de CHARCOT et dont, d'autre part, la nature familiale est loin d'être prouvée puisque, pour le premier, on prétend seulement que la mère du malade serait morte d'une "atrophie semblable" et que, pour le second, on sait seulement que le frère du malade avait succombé à une "maladie chronique de la moëlle comportant un déficit".
- Le cas n° 10 de BREMER n'est pas plus à retenir, il présente trop d'anomalies, nous y avons déjà insisté; nous serons amenés plus loin à réexaminer le problème de la nature de cette affection familiale à propos des formes juvéniles.
- Le cas n° 13 de PAULIAN et CARDAS est aussi trop atypique et son évolution n'a pas été suffisamment suivie; peut-être serait-il lui aussi à ranger parmi les formes juvéniles.
- Le cas n° 14 de VIALETTA, est trop différent des autres cas de paralysie bulbeaire familiale de l'adulte.
- Du cas n° 17 de FRIEDMAN, on ne sait rien qui permette de juger de sa valeur.

- Il en est de même des cas n° 41 à 45 de KURLAND et MULDER, dont la nature familiale ne repose que sur des renseignements très vagues ne concernant qu'un seul autre membre de la famille.

2.- SONT A RETENIR AVEC CERTITUDE ,

Les cas - n° 5 de BERNHARDT

- n° 6 de BRUINING

- n° 9 de HAMILTON

- n° 11 de MONTANARO et LOPEZ

- n° 12 de LOVELL (forme bulbeuse pure)

- n° 15 de DITTEL

- n° 18 et 19 de BARRAQUER-FERRE et BARRAQUER-BORDAS

- n° 20 de ROUAULT DE LA VIGNE

- n° 21 de ROBERTSON

- n° 23 de ROSE

- n° 35, 36, 37, 40 de KURLAND et MULDER

- n° 46 de VAN BOGAERT et RADERMECKER

- n° 47 de Madame HASAERT VAN GEERTRUYDEN

- n° 48 de BOUDIN et BARBIZET

- n° 50 de BONDUELLE et BOUYGUES

soit 19 familles groupent 84 malades, dont 47 hommes
et 37 femmes

Huit seulement de ces dix-neuf observations comportent un contrôle anatomo-pathologique :

- dont sept pour un seul des malades de la souche (ce sont les cas n° 6, 9, 21, 23, 34, 40 et 41) ;
- et une seule pour deux malades de la même souche (c'est le cas n° 35).

3.- SONT PROBABLES

Les cas - n° 1 de ARAN et DUCHENNE, antérieur à la description de la S.L.A. et dont un seul des malades avait été examiné par les auteurs.

- n° 7 de DANA, dont on sait fort peu de choses des neuf malades autres que la maladie principale, laquelle n'avait, par ailleurs, pas de signes pyramidaux ;
- n° 8 de ROBINSON, dont l'observation est très incomplète ;
- n° 16 de SCHROEDER, dont nous n'avons pu consulter le travail et sur l'observation duquel nous n'avons que des renseignements succincts, puisés dans l'étude de KURLAND et MULDER,
- n° 22 de DEWEY, non publiée et seulement citée par KURLAND et MULDER qui ne donnent aucun renseignement clinique ;
- n° 38 et 39 de KURLAND et MULDER, pour lesquels on ne possède d'observation médicale que pour un seul malade et on ne sait presque rien des autres ;
- n° 49 de BOUDIN et BARBIZET, dont la nature familiale n'est que "très vraisemblable" selon les auteurs eux-mêmes ;
- ainsi que nos cas n° 51 et 52.

soit 10 familles groupant 37 malades, dont 16 hommes
et 21 femmes.

AU TOTAL, nous disposons de :

- dix-neuf souches certaines, prouvant qu'il existe réellement des formes familiales de la S.L.A. en dehors les populations Chamorro
- et dix souches probables qui, par leur identité avec les précédentes acquièrent une telle valeur de présomption qu'elles nous semblent dignes de former avec celles-ci un ensemble de :

VINGT-NEUF SOUCHES VALIDES

représentant le matériel d'étude sériale, évolutive, étiologique, anetomique et génétique des formes familiales de la S.L.A. en dehors des Iles Mariannes et chez l'adulte.

Ces 29 souches valides réunissent 121 malades : dont 63 hommes
et 58 femmes

Sur ces 121 malades, on connaît :

- le mode de début : } chez 64 d'entre eux,
- et la forme clinique }
- l'état des réflexes (ou moins en partie) chez 38
- l'état du liquide céphalo-rachidien, chez 19
- l'état anetomique, chez 8.

III.- LES CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES

DES FORMES FAMILIALES DE LA S.L.A.

CASES OBSERVÉS EN DEHORS de la RACE CHAMMORROS

Sans doute, est-ce parce que la plupart des observations avec contrôle génétique sont récentes et parce qu'elles restent très rares, qu'on a toujours été au mis en doute la réalité des formes familiales de la S.L.A.

La découverte de nombreux cas familiaux authentiques aux Iles Mariannes dans la race Chamorro au cours de ces dix dernières années a ravivé l'intérêt porté à la question de la S.L.A. familiale.

KURLAND et MULDER ont fait de longues, minutieuses et remarquables études sur la S.L.A. des Chamorros, dans lesquelles, toutefois et comme KOEYER pour prédécesseur, ils ne distinguent pas entre les formes d'allure sporadique, sans antécédents familiaux de S.L.A. connus, et les formes d'allure familiale. Il est nécessaire d'ajouter que rien, ni cliniquement, ni génétiquement, ne sépare ces deux groupes et que sur le plan des antécédents familiaux même la distinction est difficile, ces antécédents étant généralement mal connus des malades, volontairement cachés ou impossibles à reconstituer.

Quoi qu'il en soit, ces auteurs sont arrivés à conclure que la S.L.A. chez les Chamorros est une affection unique, héréditaire, de nature pénétique, à la fois l'apparition revêt le type sporadique ou le type familial et tant la transmission, dans ce dernier cas, paraît, le plus souvent et malgré de nombreuses exceptions, dominante. Les différents types de la maladie s'expliqueraient :

- soit par un degré variable de "pénétrance" de la tare ;
- soit, peut-être aussi, sur le modèle KURLAND, par l'action d'un facteur génétique protecteur, qui pourrait être porté par le chromosome sexuel X, qui expliquerait également l'atteinte plus fréquente des hommes, qui ne possèdent qu'un seul chromosome X.

En ce qui concerne les formes familiales de la S.L.A. en dehors de la race Chamorro, KURLAND et MULDER n'ont fait qu'une étude génétique d'où ils ont conclu à une hérédité dominante.

Il nous a paru qu'une étude plus exhaustive s'imposait, d'où il serait peut-être possible de conclure formellement à l'identité des trois groupes de S.L.A. :

- S.L.A. sporadique primitive, ou Melodie de CHARCOT classique,
- S.L.A. des Chémorros,
- S.L.A. familiale en dehors de la race Chémorro

les syndromes de S.L.A. qui ne sont que de pseudo-S.L.A., dont l'étiologie est connue, étant hors de cause et le problème de la S.L.A. chez l'enfant étant réservé pour un examen ultérieur.

Nous allons voir que rien ne distingue les formes familiales des formes sporadiques, hormis l'allure familiale des premières et que les unes et les autres présentent les mêmes caractères

- cliniques,
- évolutifs
- anatomiques.

qui sont également ceux de la S.L.A. des Chémorros (pour laquelle nous renvoyons à l'étude de KOERNER "Amyotrophic lateral sclerosis on Guam : A clinical study and review of the literature" (1952) et à l'étude plus récente de KURLAND et MULDER publiée en 1954 sous le titre : "Epidemiologic investigations of Amyotrophic Lateral Sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations.")

A. - CARACTERES CLINIQUES

des Observations des 29 souches valides

On retrouve les 3 syndromes, dont l'association caractérise et résume la symptomatologie de la S.L.A. :

- AMYOTROPHIQUE
- PYRAMIDAL
- BULBAIRE.

1. - Le SYNDROME MUSCULAIRE et AMYOTROPHIQUE.

Le syndrome musculaire et amyotrophique, souvent le premier signe, a, dans la forme familiale, la même allure que dans les formes sporadiques et la même topographie d'élection.

Il frappe d'abord les extrémités des membres :

- extrémités distales en règle (éminence thénar, puis hypothénar, espaces interosseux, ensuite fléchisseurs des doigts, l'atteinte de l'ensemble réalisant la main de singe) ;
- extrémité proximale parfois (épaule et ceinture scapulaire, plus souvent que hanche et bassin, réalisant un aspect pseudo-myopathique).

Mais dans l'un et l'autre cas, il est bien rare que l'atteinte soit parfaitement symétrique, au début du moins, et ce début est, en règle, unilatéral.

Les troubles trophiques sont, en pratique, uniquement musculaires. Les observations ne font pas mention de troubles des sécrétions sudorale, sébacée, de troubles circulatoires et vaso-moteurs, d'œdème ni d'altérations ostéo-articulaires, tous troubles qui ne sont pas classiques dans les formes sporadiques, s'ils y sont connus, et qui toujours y restent fort discrets.

L'atteinte du tronc, de la nuque est généralement terminale ; le début par la nuque est exceptionnel (I-1, I-2, I-4 du cas n° 50).

L'amyotrophie correspond bien à l'atteinte du neurone moteur périphérique et s'accompagne :

- dans toutes les observations de fibrillations qui ne manquent jamais (seul pour le cas n° 11 où il n'en est pas fait mention) ;
- parfois aussi de crampes, qu'on retrouve signalées dans des observations anciennes et sur la fréquence desquelles notre Maître BONDUELLE insiste volontiers.

Elle s'accompagne aussi, chaque fois que l'examen électrique a été fait : d'altérations électriques, hypo- ou inexcitabilité galvanique et faradique, ou réaction de dégénérescence complète, potentiels de dénervation à l'électromyogramme, altérations qui signalent la nature neurogène du processus amyotrophiant.

2.- LE SYNDROME PYRAMIDAL.

En revanche, le syndrome pyramidal reste habituellement discret. Seules deux observations font mention de contracture (n° 19 et 35) ; tout se limite le plus souvent à des modifications des réflexes. Le tableau

TABLEAU N° 2

ETAT DES REFLEXES DANS LES FORMES FAMILIALES DE LA S.L.A.

N° Obs.	Cas (Ref à l'arbre gén.)	Réflexe cutané-plantaire		S. Babinski	Réflexes tendineux		Syndrome pyramidal
		normal	aboli		abolis	exagérés	
5	II-1	?	?	?		+	+
6	I	+			diminués	0	0
7	IV-7	+			+	0	0
9	IV-11	+			+	0	0
11	II-1	+				+	+
12	III-5	+				+	+
15	IV-10	+				+	+
18	II-7	+				+	+
19	II-2					+	+
20	II			+		+	+
23	II-2			+		+	+
23	II-4			+	?	?	+
35	III-21			+	?	?	+
35	III-23			+	?	?	+
36	II-3	?	?	?	+	0	0
36	III-5	+			+		0
36	III-6	+				+	+
37	II-8	?	?	?	+	?	0
37	III-18	+			?		0?
37	III-19	?	?	?		+	+
37	III-20	+				+	+
37	III-21	+				+	+
39	III-1	+				+	+
40	II-3	+				+	+
40	II-4	+				+	+
40	II-6	+				+	+
46	II-1	+				+	+
46	II-2	+				+	+
46	III-1			+		+	+
47	II-3	+				+	+
48	II-7	+				+	+
48	III-1			+		+	+
48	III-3	+				+	+
49	II-3			+		+	+
50	II-4	+				+	+
50	II-9	+			+	+	+
51	III-11	+			0	0	0
52	II-13	+				+	+
23 Souches							
38 malades		25		9	6	27	30

n° 2 résume l'état des réflexes chez les 38 malades (répartis en 23 familles) dont on possède une observation assez détaillée.

Parmi ces 38 malades :

- 30 seulement avaient un syndrome pyramidal (79 % des cas)
 - dont 9 avec signe de Babinski (soit 24 % des cas de S.L.A. et 30 % des cas comportant un syndrome pyramidal) ;
 - et 21 avec cutané-plantaire en flexion et réflexes tendineux "exagérés", ou seulement "vifs", cette vivacité prenant toute sa signification du fait de sa constatation dans un territoire atrophié
- Les 8 autres malades (21 % des cas) n'avaient pas de syndrome pyramidal, cliniquement manifeste.

Il s'agissait de :

- 3 formes pseudo-polynévritiques
- 2 formes pseudo-poliomyélitiques
- 2 formes à début brachio-amyotrophique
- et 1 forme à début hémiplegique.

De ces 8 malades sans syndrome pyramidal, 3 ont été autopsiés ; ce sont :

- I du n° 6
- III-5 du n° 36
- et III-18 du n° 37

- Chez I du n° 6, il existait une légère mais certaine démyélinisation des faisceaux pyramidaux.

- Chez III-5 de la souche n° 36, qui avait présenté une forme pseudo-polynévritique, on ne découvrit que quelques altérations de la gaine de myéline dans les faisceaux pyramidaux aux étages cervical et dorsal ; dans la moelle lombaire, les cordons latéraux étaient "petits" et on y remarquait une "raréfaction des cylindres" ; le cortex moteur restait dans les limites normales ; de l'état du faisceau pyramidal dans le bulbe, il n'est pas question.

- Chez III-18 de la souche n° 37, il s'agissait d'une forme commune à début brachio-amyotrophique suivie d'atteinte bulbaire ayant entraîné la mort avant toute atteinte des membres inférieurs. L'observation ne fait pas mention de l'état des réflexes tendineux et signale seulement que les cutanés-plantaire étaient en flexion. L'autopsie révèle l'intégrité du cortex moteur et du faisceau pyramidal.

- 85 -

Sur 8 malades, sans syndrome pyramidal cliniquement manifeste, 2 au moins avaient donc une légère atteinte anatomique des faisceaux pyramidaux.

Ainsi, donc le signe de BABINSKI manque-t-il chez les $\frac{3}{4}$ des malades (76 %) et le syndrome pyramidal manque-t-il lui-même chez 21 % des malades. Dans la plupart des cas (79 %), le syndrome pyramidal est présent, mais se réduit souvent à une "exagération" ou même à une simple "vivacité" des réflexes tendineux dont la valeur vient de ce qu'on le constate dans un territoire amyotrophié. Dans les autres cas, l'atteinte pyramidale pu bien reste purement anatomique, ou bien manque complètement.

Ce sont des constatations analogues que l'on fait dans les formes sporadiques de la Maladie de CHARCOT. GUILLAIN a insisté sur l'absence fréquente du signe de Babinski, LUNAY, dans sa thèse, le trouve absent dans $\frac{1}{3}$ des cas, BONDUELLE et BOUYGUES, dans près de la moitié des cas, ou moins pendant la majeure partie de l'évolution.

3.- LE SYNDROME BULBAIRE

Il correspond à la paralysie labio-glosso-laryngée de DUCHENNE : c'est la même atteinte symétrique, ou à peu près; des paires crâniennes motrices bulbaires et protubérantielles inférieures :

- paralysie et atrophie de la langue,
- paralysie du voile du palais, du pharynx, du larynx,
- paralysie des muscles péri-buccaux,
- fibrillations, surtout au niveau de la lèvre du menton et de la langue.

Si les troubles de la phonation et de la déglutition sont constants, si les troubles respiratoires viennent toujours entraîner la mort, l'atrophie linguale et la limitation de la protraction manquent dans un certain nombre de cas.

Le facial supérieur est toujours respecté, mais le noyau moteur de la cinquième paire, le noyau masticateur est parfois touché (troubles de la mastication, ouverture permanente de la bouche).

Aucune atteinte des sixième, quatrième et troisième paires n'est retrouvée.

L'atteinte bulbó-protubérantielle se complète assez fréquemment par un rire et pleurer spasmodiques et par une hyper-salivation. A ce niveau, le syndrome pyramidal se traduit par une exagération des réflexes massétérin et naso-palpébral.

4.- A CES TROIS SYNDROMES SE LIMITE TOUTE LA SYMPTOMATOLOGIE :

Et il n'y a jamais de troubles sensitifs, ni cérébelleux, ni extra-pyramideux, ni de troubles mentaux importants, exception faite des cas n° 21 (IV-9) et n° 45 d'association à une Maladie de PICK et n° 46 (II-2) d'association à un syndrome parkinsonien.

5.- UN OU DEUX DES TROIS SYNDROMES PEUVENT MANQUER :

- Le syndrome pyramidal : on a vu qu'il manquait cliniquement dans 21 des cas
- Le syndrome amyotrophique spinal : il manquait

- à coup sûr chez les 4 malades de la souche n° 12 (LOVELL) qui se présente comme une souche de paralysie bulbaire progressive isolée, type Maladie de DUCHENNE ;
- et peut-être chez 3 des malades de la souche n° 38 (famille P. de KURLAND et MULDER) qui compte aussi une S.L.A. typique, complète avec ses trois syndromes.

- Le syndrome bulbaire et le syndrome pyramidal dans les formes amyotrophiques pures à type d'amyotrophie spinale progressive ou atrophie musculaire progressive d'ARAN-DUCHENNE, vraie : c'était le cas chez 2 malades sur 80, les malades II-2 du n° 46 et III-3 du n° 48. Ce dernier malade semblait avoir une forme fruste à évolution très lente ou même à évolution arrêtée.

- En revanche, nous n'avons trouvé aucune forme pyramidale pure.

- 6.- Une dernière possibilité à signaler : celle d'une ALBUMINOURIE, qui reste généralement très modérée. C'est là encore un fait comparable à ce que l'on observe dans les S.L.A. sporadiques.

Sur 19 cas où le L.C.R. a été examiné :

- 13 fois il y avait un liquide normal ;

- 6 fois (près du 1/3 des cas) il y avait une élévation du taux de l'albumine :

• légère dans 4 cas (0,30 à 0,40 g/l)

• importante dans 2 cas : 0,75 g/l chez III-5 de la souche n° 36
et 1,60 g/l chez II-6 de la souche n° 40

Malgré cette importante albuminurie, le diagnostic de S.L.A. reste indiscutable, plusieurs malades, dans chacune de ces deux souches, ayant été médicalement examinés et tous les signes cliniques et biologiques (à l'exception de cette élévation tout à fait inhabituelle de l'albumine) ainsi que les constatations anatomiques étant parfaitement conformes à ce que l'on observe dans le S.L.A. Dans la souche n° 40, on trouve chez trois des malades, respectivement un taux normal, 0,34 g/l et 1,60 g/l d'albumine dans le L.C.R. Dans la souche n° 36, on ignore l'état du L.C.R. chez les autres malades.

D.- CARACTERES EVOLUTIFS

1.- AGE :

Sous sa forme familiale, comme sous sa forme sporadique, le S.L.A. est une maladie de la quatrième et de la cinquième décade de la vie.

L'âge moyen de début, pour l'ensemble des souches retenues est de 46,8 ans et l'âge moyen de décès de 49,5 ans. Pour chaque famille, le tableau n° 1 indique les âges moyens de début et de décès.

Le tableau n° 3 illustre bien la grande fréquence des débuts entre 40 et 50 ans et la rareté de la maladie aux âges extrêmes de la période adulte. On remarquera que dans ces familles choisies parce qu'elles comptaient des cas de S.L.A. chez l'adulte, il n'y a pas un seul cas de début dans l'enfance : un malade, seulement, a présenté les premiers signes entre 15 et 20 ans, aucun avant 15 ans.

La comparaison des âges de début dans les formes familiales, dans les formes sporadiques et dans le S.L.A. des Chénopodées est éloquent : la répartition des débuts sur l'échelle des âges est la même, comme le montre le tableau n° 4.

T A B L E A U N° 3

NOMBRE DE DÉBUTS ET DE DÉCÈS PAR DÉCADE (OU DEVIÈME DÉCÈS)
DANS LES FORMES FAMILIALES DE LA S-LCA.

	<u>Age de début</u>	<u>Age de décès</u>
Au dessous de 15 ans	0	0
Entre 15 et 20 ans	1	0
" 21 " 30 "	10	6
" 31 " 40 "	14	15
" 41 " 50 "	25	31
" 51 " 60 "	13	21
" 61 " 70 "	13	17
Au dessus de 70 ans	1	1
Total des cas	77	91

T A B L E A U N° 4

AGES DE DEBUT DANS LES DIFFERENTES FORMES DE S.L.A.
POURCENTAGES COMPARES DES DEBUTS DANS CHAQUE DECADE (ou demi-décade) :

dans les S.L.A. sporadiques)
dans les S.L.A. FAMILIALES) en dehors de race Chamorro
et dans les S.L.A. des chamorros, comptant 57 % de cas
familiaux

Âges de début	Formes sporadiques Chamorros exceptés			F. Familiales Cham. exceptés	S.L.A. des Chamorros
	Wechsler sur 68 cas	Friedman sur 111 cas	Bonduelle & Bouygues sur 27 cas	sur 77 cas	Mulder sur 62 cas
Au dessous de 15 ans			0 %	0 %	0 %
Entre 15 et 20 ans	4,4 %	0,9 %	3,7 %	1,3 %	0 %
" 20 et 30 "				13 %	8 %
" 30 et 40 "	22 %	10 %	3,7 %	18 %	29 %
" 40 et 50 "	28 %	38,7 %	29,6 %	32 %	27 %
" 50 et 60 "	31 %	31,5 %	44,4 %	17 %	24 %
" 61 et 70 "	13 %	17 %	7,5 %	17 %	6 %
Au dessus de 70 ans	1,4 %	1,8 %	11,1 %	1,3 %	6 %

2.- DURÉE

La S.L.A. familiale de l'adulte est une maladie à évolution progressive et assez rapide : 1 à 3 ans en règle. La durée moyenne est de deux ans et demi (2,7 exactement), ce qui est la durée habituelle des formes sporadiques. La durée n'est jamais inférieure à 9 mois et elle est très rarement supérieure à 5 ou 6 ans : 18 ans chez II-1 dans la souche n° 46 de VAN BOGAERT; Rappelons le cas de III-3 dans la souche n° 48, de BOUDIN et BARBIZET, où l'évolution semble arrêtée au stade d'un amyotrophie discrète, ainsi que celui de II-3 de la souche n° 51, où l'état paraît avoir été stationnaire pendant une vingtaine d'années (paraplégie).

3.- MODE DE DEBUT :

Lorsque la maladie commence par les membres, ce qui est de beaucoup le cas le plus fréquent (60 malades sur 80 où le siège des premiers signes est connu), les premiers signes traduisent l'atteinte du neurone moteur périphérique : amyotrophie et diminution de la force musculaire, fibrillations musculaires.

L'atteinte du neurone moteur central, cliniquement n'apparaît que bien plus tard ; aucun des cas étudiés ne semble avoir présenté de signes pyramidaux isolément comme signes de début.

Un signe précoce, se trouve assez souvent, et qui aura tendance à s'atténuer et même à disparaître en cours d'évolution, ce sont les crampes musculaires, seule manifestation douloureuse de la S.L.A. familiale, comme de la S.L.A. sporadique et, mise à part une sensation d'engourdissement qui semble uniquement de cause motrice, le seul trouble sensitif subjectif.

Le début est souvent monoplégique, rarement diplégique frappent alors les deux membres supérieurs ou les deux membres inférieurs, mais il n'est qu'exceptionnellement hémiplégique (1 cas sur 80). L'atteinte n'est pas symétrique dès le début comme dans les myopathies ; elle le devient secondairement et seulement de façon imparfaite, un côté restant volontiers plus atteint que l'autre.

Le début par un membre supérieur, ou les deux, représente la moitié des cas, le début par un membre inférieur, ou les deux, un quart des cas, le quart restant est constitué par des formes à début bulboire ou des formes bulboires pures. Dans les débuts bulboires, le

premier signe est très variable : trouble de la parole ou de la déglutition souvent, quelquefois morsure répétée de la langue ; mais l'atrophie linguale est tardive et n'est pas mentionnée dans un bon nombre de cas.

- Début par le membre supérieur	: 41 cas, soit	49 %
- " " " inférieur	: 20 " "	23,8 %
- " bulbaire	: 22 " "	26,1 %
- " hémiplegique	: 1 " "	1,1 %
- Total des cas étudiés		84 cas

Ces pourcentages sont tout à fait comparables à ceux que donnent la plupart des auteurs pour les formes sporadiques : début brachial 40 à 55 % et début bulbaire : 25 à 30 % environ. Ils sont peu différents des pourcentages indiqués par MULDER dans la S.L.A. des Chamorro : début brachial : 64 % et début bulbaire : 13 %.

C'est surtout le mode de début qui permet d'individualiser des formes cliniques dans cette affection dont le tableau final est toujours à peu près identique d'un malade à l'autre, dont il n'y a guère que l'ordre d'apparition des trois syndromes qui introduise des variations et dont l'évolution aboutit toujours inévitablement à la mort par troubles respiratoires bulbaires. Ces troubles respiratoires restent longtemps absents, ou si discrets qu'ils sont négligés dans la description clinique ; ils s'aggravent tout à coup et presque tout d'un coup, dans les derniers jours ou les dernières heures, souvent à l'occasion d'une affection des voies respiratoires qui les met en évidence.

C. FORMES CLINIQUES

Chez 84 malades, il a été possible de préciser la forme clinique. Nous avons compté parmi eux :

- 36 formes communes (42,8 %) c'est-à-dire formes amyotrophiques à début brachial ;
 - 2 formes amyotrophiques pures (2,4 %) frappent d'abord le membre supérieur et ne comportant que le syndrome d'amyotrophie spinale et dont l'évolution reste stationnaire pendant de longues années après lesquelles l'un des malades se suicide et l'autre fut perdu de vue (formés fixés) : il s'agit des cas 46-II-2 et 48-III-3 ;
- = soit au total 38 formes à début par le membre supérieur (45,2 %)

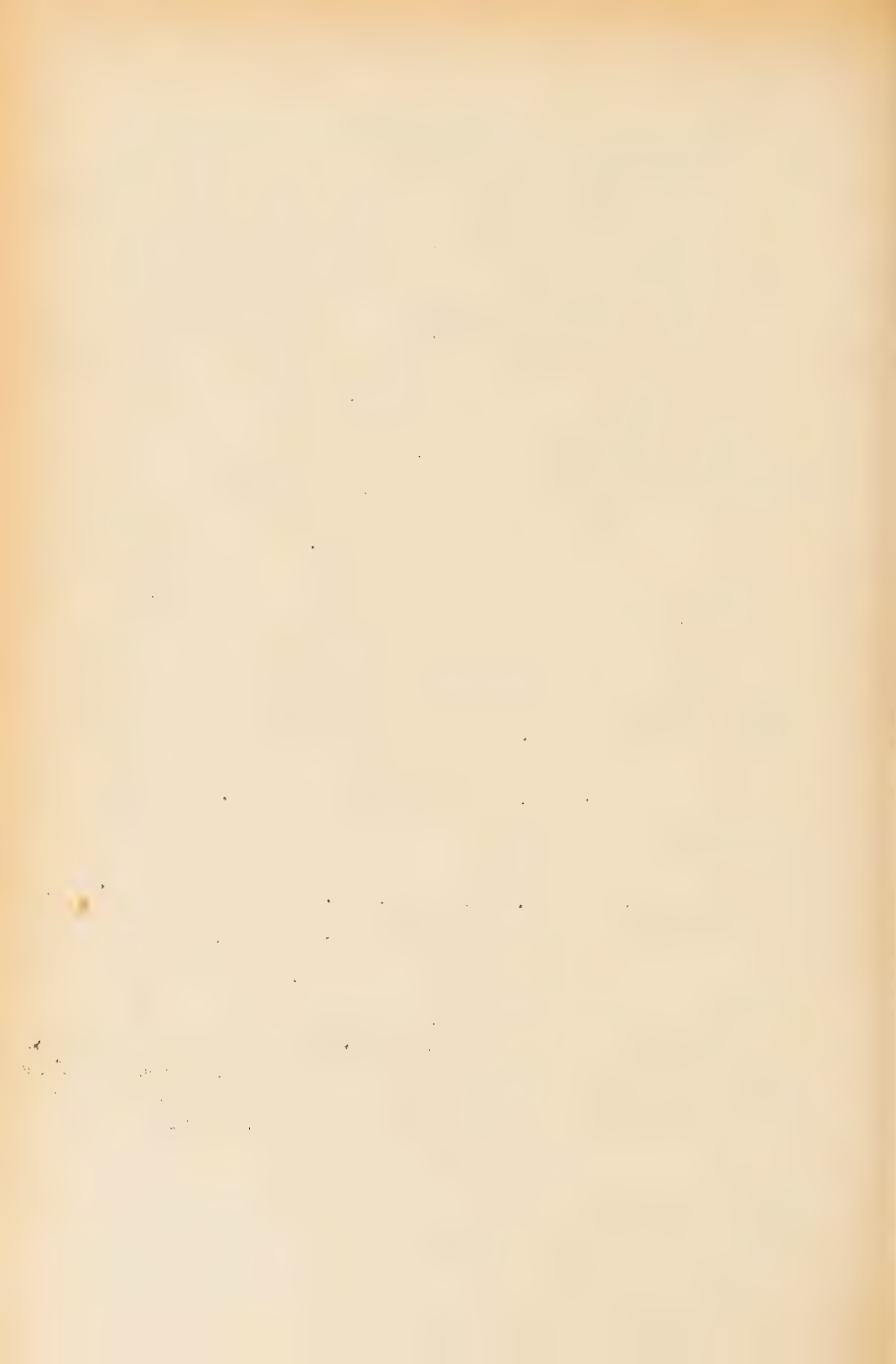
T A B L E A U . N°5

POURCENTAGES COMPARÉS DES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES

D : les S.L.A. sporadiques) en dehors de la race Chamorro
 Da : les S.L.A. familiales)
 et dans les S.L.A. des Chamorros, comptant 57 % de cas FAMILIAUX.

	Formes sporadiques (Chamorros exceptés)						F. Familiales Chamorros exceptés	S.L.A. des Chamorros 57 % f. Familiales
	Colline (1903) Sur 82 cas	Dera (1905) sur 40 cas	Wechsler	Friedman (1950) sur 111 cas	Hemmer (1953) sur 185 cas	Banduelle (1953) sur 27 cas	sur 84 cas	Mulder (1957) sur 62 cas
Forme commune brachio-atrophique	47,5	42,5	38	31	44	44,5	45,2	64
Formes à début par les membres inférieurs	13,5	17,5	17	38	5,5	7,5	19	20
formes à début bulbaire	25,5	32,5	32	21	29	26	26,2	13
formes pseudo- poliomyélitiques					3,7	11	4,8	
formes pyramidales	13,5	7,5	13	10	10,5	7,5	2,4	3 { classées divers
formes hémiplegi- ques					7,7	3,5	2,4	

Remarque : Les différences importantes existant entre les pourcentages de formes à début par les membres inférieurs s'expliquent par le fait que les chiffres donnés sous cette rubrique ne concernent pas exactement les mêmes formes cliniques. Dans les statistiques de Hemmer et de Banduelle, ces chiffres ne concernent que les formes pseudopolynévritiques.



- 4 formes pseudo-poliomyélitiques (4,8 %), confinant à la poliomyélite antérieure chronique, sans ou presque sans syndrome pyramidal mais se terminant par un syndrome bulbaire après une évolution assez rapide ;
 - . 2 débutèrent par le membre supérieur
 - . 2 par le membre inférieur.
- 2 formes pyramidales (2,4 %) où le syndrome pyramidal était particulièrement net et qui réalisèrent vraiment une paraplégie spasmotique ; il s'agissait de 2 formes à début par les membres inférieurs (n° 19 et 35).
- 2 formes hémiplegiques ou à début hémiplegique (2,4 %), dont un seul début hémiplegique pur (N° 10 et 40).
- 16 formes à début par les membres inférieurs (19 %) dont :
 - . 14 à début par le logo antéro-externe de la jambe, formes de type péronier (et souvent pseudo-polynévritique),
 - . 2 formes à début par le racine de la cuisse.
- 22 formes bulbaires (26,2 %)
 - . la plupart à début bulbaire, se complétant ultérieurement,
 - . quelques-unes bulbaires pures, sans atteinte des membres, appartenant à la paralysie bulbaire progressive ou maladie de DUCHENNE ou nombre de 4 et peut-être de 7 (n° 12 et 38).

Le tableau n° 5 permet de comparer la fréquence de ces différentes formes cliniques (pour autant que ce soit possible, les modes de classification variant l'une statistique à l'autre), dans les diverses variétés de S.L.A. formes sporadiques, formes familiales, et S.L.A. des Chomorrois. Cette fréquence est sensiblement la même, ou moins pour les grands types cliniques. On remarque seulement un pourcentage un peu plus faible de début bulbaire chez les Chomorrois (13 %)

FORMES SUIVANT LE SEXE.

Sur 121 malades, nous avons compté :

- . 63 hommes, soit 52 %
- . 58 femmes, soit 48 %

La prédominance masculine se retrouve dans toutes les statistiques concernant les formes sporadiques (68 ; 1° hommes pour HEMMER, 55,5 % pour BONDUELLE et BOUYGUES) ; dans les formes familiales

elle paraît particulièrement faible. Elle se retrouve aussi chez les Chamorro (65 % d'hommes à Guam, selon MULDER).

A l'intérieur de chaque famille, les proportions d'hommes et de femmes parmi les malades sont extrêmement variables.

3. - TYPES FAMILIAUX

En règle, il n'existe pas de type familial, c'est-à-dire d'aspect clinique ou évolutif propre à chaque famille et caractéristique de celle-ci. On rencontre dans chaque souche des formes cliniques très différentes et l'âge et le mode de début, la progression et l'extension des symptômes, la durée de l'évolution varient avec chaque maladie. Cette règle souffre pourtant quelques exceptions.

- C'est ainsi que dans une souche (n° 11), la maladie devient une maladie de l'adulte jeune : le début se fait entre 19 ans et la trentaine.
- Dans deux autres souches (n° 12 et 19) c'est au contraire une maladie de la soixantaine : ce début plus tardif que d'habitude est volontiers le fait des formes bulboires pures ou à début bulboire.
- Ailleurs, dans la souche n° 40 (durée de moins de un an) et dans la souche n° 50 (durée de trois à six ans) c'est la durée qui caractérise la famille, un peu plus courte ou un peu plus longue que la durée moyenne.
- Début précoce (entre 27 et 30 ans) et très longue durée (18 ans) caractérisent la famille n° 46 ; et il semble s'agir ici d'une famille très particulière ou coexistent deux maladies familiales.
- Au point de vue de la symptomatologie, seules les familles n° 12 (LOVELL), qui ne rassemble que des formes bulboires pures, n° 8 (ROBINSON) qui ne rassemble que des formes brachio-atrophiques à début par le membre supérieur droit, n° 37 où quatre fois sur cinq le début se fait par le membre supérieur gauche, et peut-être aussi n° 38 composée de formes à symptomatologie essentiellement bulboire, semblent posséder un type propre à chacune d'elles.
- Enfin, dans quelques familles (n° 8, 19 et 20) se remarque une tendance à l'abaissement progressif de l'âge de début à chaque nouvelle génération.

E. - CARACTÈRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Dans l'ensemble, les constatations anatomo-pathologiques sont toutes caractéristiques de la maladie de CHARCOT et ne se distinguent en rien de ce que l'on observe dans les formes sporadiques de cette affection. En outre, les lésions constatées concordent à peu près avec le tableau clinique.

Malheureusement, un très petit nombre de malades ont été autopsiés. De plus, les comptes-rendus d'examen nécropsiques et histologiques sont parfois incomplets ou, s'ils sont complets, ce sont les observations cliniques correspondantes qui ne le sont pas. Il n'en reste pas moins que ces constatations sont de grande importance.

Neuf autopsies ont été pratiquées. Le compte-rendu de l'une d'elles est inconnu : il s'agit d'un des malades de ROSE et STAUFFER dont les observations n'ont pas été publiées, à notre connaissance.

Sur les huit examens anatomo-pathologiques restants, quatre sont incomplets : ce sont ceux des cas n° 6, 9, 37 (III-20) et 47 où le cerveau n'a pas été examiné. En outre, pour le cas n° 37 (III-20), l'altération des pièces prélevées a empêché de faire un examen histologique détaillé.

Nous avons donc . 8 études de moëlle
et . 4 de cerveau.

LES HUIT MOËLLES (n° 6, 9, 21, 36, 37 (III-20) 46 et 47) présentent toutes :

- une diminution importante du nombre des cellules de la corne antérieure;
des altérations des cellules restantes sont mentionnées dans le cas n° 9 ("dégénérescence"), 21 ("pigmentation"), 36 ("Pycnoso"), 46 ("altérations"). Cette atrophie de la corne antérieure de la moëlle est étendue à toute la hauteur de celle-ci dans 4 cas. Dans un cas (21), elle ne touche que la moëlle cervicale et la partie supérieure de la moëlle dorsale. Cette extension des lésions histologiques correspond à l'étendue du syndrome clinique amyotrophique. Dans 3 cas restants, aucune précision n'est donnée.

- L'atteinte du faisceau pyramidal se rencontre dans 6 cas sur 8. Dans l'un de ces 6 cas (n° 36) il n'y avait pas de syndrome clinique pyramidal ; les réflexes tendineux étaient abolis et les réflexes cutanés-plantaire en flexion, dans 2 autres de ces 6 cas (n° 6 et 9) l'état des réflexes tendineux et cutanés-plantaire n'est pas connu. Dans les trois cas restants, il y avait des signes pyramidaux (37 : III-20, 46 et 47).

Dans les 2 autres de ces 8 cas, une fois l'intégrité du faisceau pyramidal est mentionnée et cliniquement il n'y avait pas de signes pyramidaux (n° 21) ; une autre fois, l'état du faisceau pyramidal n'est pas mentionné et cliniquement, il ne semble pas qu'il y ait eu de signes pyramidaux (37 : III-18).

Deux fois (N° 9 et 46) le faisceau pyramidal direct était atteint au même titre que le faisceau pyramidal croisé ; dans les autres cas, aucune précision n'est donnée.

- Sont, en outre, signalés :

- 1 fois l'atteinte de la colonne de CLARKE (n° 9)
- 2 fois une légère atteinte des cordons postérieurs :
 - = n° 36 : "une légère dégénérescence de la myéline avec phagocytose",
 - = n° 47 : "une légère pâleur des faisceaux de Goll" au niveau de C8-D1.
- 1 fois l'atteinte du faisceau spino-cérébelleux (n° 36) ;

Mais ces atteintes n'avaient pas la moindre traduction clinique. De telles atteintes de systèmes étrangers à la grande voie motrice ont aussi été signalées dans les S.L.A. sporadiques et n'y sont pas très rares.

- Enfin, la démyélinisation débordait parfois assez largement le faisceau pyramidal pour s'étendre à tout le cordon antéro-latéral (n° 46 et 47) donc ici encore au faisceau spino-cérébelleux.

LES QUATRE CERVEAUX EXAMINÉS (n° 21, 36, 37 (III-18) et 46) ont également montré des lésions histologiques correspondant aux atteintes cliniques.

- Dans le bulbe et la protubérance, on retrouve des dégénérescences avec raréfaction et altération cellulaires des noyaux d'origine XIIème (4 fois) XIème (2 fois) ; Xème (3 fois) IXème (2 fois) paires crâniennes, ainsi que de la VIIIème paire, mais une seule

fois (n° 46) et dans ce cas sans que le compte-rendu l'examen précise s'il s'agissait des noyaux vestibulaires ou les noyaux cochléaires et sans que l'observation fasse mention de troubles cochléo-vestibulaires.

- La dégénérescence du faisceau pyramidal est mentionnée dans le bulbe et dans les pédoncules dans le cas n° 46. Dans les autres cas, il n'est rien dit de l'état de ce faisceau à ces niveaux.

- Dans le cortex, l'atteinte de la circonvolution frontale ascendante est retrouvée deux fois sur quatre (n° 21 et 46) ; elle est absente dans les autres cas. Cette atteinte consiste en une rarefaction des cellules pyramidales et une pigmentation de celles de ces cellules qui subsistent. Cette atteinte des cellules pyramidales touche essentiellement la couche III (cas n° 46) ; fait notable, le cas n° 21 qui comporte une dégénérescence des cellules pyramidales du cortex moteur ne comporte pas d'atteinte du faisceau pyramidal au niveau de la moëlle (dans le reste de son trajet, l'état du faisceau n'est pas mentionné) ; mais ce même malade avait une atrophie corticale plus étendue, type atrophie de PICK. Les deux malades qui n'avaient pas d'altérations corticales avaient une démyélinisation des faisceaux pyramidaux, ce qui est tout à fait conforme à l'opinion, admise par la majorité des auteurs, qui fait de la dégénérescence du cortex moteur l'aboutissant de la dégénérescence descendante de la voie motrice principale.

A quelque niveau qu'elles soient situées, étages spinal, bulbaire, protubéranciel ou cortical, ces altérations cellulaires, lorsqu'elles sont décrites avec un peu de précision, s'accompagnent de dépôts pigmentaires intra-cellulaires de nature lipidique (n° 21, 36, 46) et fréquemment d'une réaction gliale, jamais très importante et jamais constatée isolément sans dégénérescence cellulaire (n° 21, 36, 46, 47). Cette atrophie lipo-pigmentaire est la lésion cellulaire caractéristique d'une atrophie subaiguë et la lésion cellulaire observée dans les S.L.A. sporadiques. Quant à la gliose, satellite de cette dégénérescence, elle est couramment observée dans le S.L.A. et considérée comme un processus réactionnel, secondaire aux altérations cellulaires (I. BERTHOD et L. VAN BOGAERT).

Des lésions de périvascularite sont également possibles et ont la même signification de processus réactionnel et ne signifient aucunement que la maladie est de nature vasculaire. C'est ainsi qu'il est permis d'interpréter les petites lésions vasculaires signalées dans la moëlle du cas n° 36.

Cet examen des données histologiques nous permet de conclure que les lésions sont exactement les mêmes dans les formes familiales, dans les formes sporadiques de S.L.A. et dans la S.L.A. des Chomorrois :

- Même atteinte constante (8 cas sur 8) des cellules motrices des cornes antérieures de la moëlle ou des noyaux moteurs des nerfs crâniens bulbo-protubérantiels, respectant généralement la partie haute de la protubérance et l'étage pédonculaire, atteinte qui est à type de dégénérescence lipo-pigmentaire avec réaction gliosatellite.
- Même atteinte très fréquente des fibres du faisceau pyramidal (6 fois sur 8) qui peut déborder autour de lui et s'étendre à tout le cordon antéro-latéral, sans aucune traduction clinique de cette démyélinisation des faisceaux voisins .
- Même atteinte inconstante (2 fois sur 4) des cellules pyramidoles du cortex moteur ;
- Absence de réaction inflammatoire importante et de lésions vasculaires sérieuses.

PREMIERE PARTIE

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude critique de 29 souches de S.L.A. familiale observée chez l'adulte en dehors des Iles Mariannes, nous sommes conduits à admettre :

- 1.- LA REALITE DES FORMES FAMILIALES de la S.L.A.
- 2.- LA SIMILITUDE COMPLETE ET EN TOUT POINT, sur les plans . clinique
 . évolutif
 . et anatomique :
 - des formes familiales observées en dehors de la race Chamorro
 - les formes sporadiques, également observées en dehors de la race Chamorro
 - les formes, familiales dans plus de la moitié des cas, observées dans la race Chamorro.
- 3.- De cette similitude anatomo-clinique, nous inférons l'IDENTITE des TROIS VARIETES de ces et nous nous croyons autorisé à affirmer qu'ils relèvent tous d'une entité unique, celle qu'avait décrit CHARCOT sous sa forme sporodique, classique.

- 2.- LA SIMILITUDE COMPLETE ET EN TOUT POINT, sur les plans . clinique
 . évolutif
 . et anatomique :
- des formes familiales observées en dehors de la race Chamorro
 - les formes sporadiques, également observées en dehors de la race Chamorro
 - les formes, familiales dans plus de la moitié des cas, observées dans la race Chamorro.
- 3.- De cette similitude anatomo-clinique, nous inférons l'IDENTITE des TROIS VARIETES de ces et nous nous croyons autorisé à affirmer qu'ils relèvent tous d'une entité unique, celle qu'avait décrit CHARCOT sous sa forme sporadique, classique.

- des formes familiales observées en dehors de la race Chamorro
- des formes sporadiques, également observées en dehors de la race Chamorro
- des formes, familiales dans plus de la moitié des cas, observées dans la race Chamorro.

- des formes sporadiques, également observées en dehors de la race Chamorro

- les formes, familiales dans plus de la moitié des cas, observées dans le race Chamorro.

- 3.- De cette similitude anatomo-clinique, nous inférons l'IDENTITE des TROIS VARIETES de ces et nous nous croyons autorisé à affirmer qu'ils relèvent tous d'une entité unique, celle qu'avait décrite CHARCOT sous sa forme sporadique, classique.

Nous remettons à la dernière partie de ce travail les réflexions qu'inspire ce double visage, tantôt sporadique, tantôt familial, d'une même affection dont l'étiologie reste parfaitement inconnue, pour examiner la seconde partie les syndromes neurologiques familiaux et juvéniles, rapportés comme formes familiales de la S.L.A. chez l'enfant.

DEUXIEME PARTIE

LE PROBLEME DES FORMES JUVENILES DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

97

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

REVUE GENERALE DES OBSERVATIONS

PUBLIEES SOUS LE NOM DE FORMES JUVENILES

DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

ou DE LA PARALYSIE BULBAIRE PROGRESSIVE

En relisant les travaux consacrés aux formes familiales de la S.L.A. ou à ses formes infantiles, nous avons retrouvé une trentaine d'observations de syndromes neurologiques familiaux, débutant chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte très jeune, et considérés comme des formes juvéniles et familiales de la S.L.A. :

- soit par l'auteur, lors de leur publication,
- soit par d'autres, plus tard, à l'occasion de revues générales concernant les formes familiales de cette maladie.

Nous nous sommes aperçu que ces observations représentaient la grande majorité des cas décrits sous le nom de formes infantiles ou juvéniles de la S.L.A. et que la S.L.A. chez l'enfant - ou du moins ce qui est décrit comme tel - était en règle générale et à quelques exceptions près, familiale, à l'inverse de ce qui se passe chez l'adulte.

C'est pourquoi, débordant quelque peu le cadre de notre sujet initial, nous avons été amenés à reconsidérer le problème général de la S.L.A. chez l'enfant.

En outre, ayant chez l'adulte recherché les cas familiaux de Paralyse bulbaire progressive, affection considérée par nombre d'auteurs comme une forme partielle de S.L.A., nous avons été amenés à faire de même chez l'enfant.

Nous relaterons séparément les observations décrites sous le nom de S.L.A. de l'enfant et les observations de paralysie bulbaire progressive chez l'enfant, en commençant, pour chacun de ces deux groupes, par les cas sporadiques.

LES FORMES JUVENILES DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Les observations décrites sous le nom de S.L.A. de l'enfant ou de l'adolescent sont, comme nous venons de le souligner, en règle familiales; les cas sporadiques restent l'exception : nous n'en avons relevé qu'une dizaine.

I.- LES CAS SPORADIQUES

A.- De ces cas sporadiques, VAN BOGAERT a fait une revue en 1925 : il n'en retrouvait que sept, auxquels il ajoutait un cas personnel. Il distinguait entre les S.L.A. à début par les membres et les S.L.A. à début bulbaire.

I° - S.L.A. A DÉBUT PAR LES MEMBRES

Le cas de VAN BOGAERT concerne un sujet de 15 ans environ, ayant présenté une quadriplégie amyotrophisante, avec atteinte successive du membre inférieur droit, du membre supérieur droit, des membres gauches, de la nuque, du tronc. Cette quadriplégie comportait également des signes pyramidaux bilatéraux (réflexes très vifs, signe de Babinski) et se compliqua d'un syndrome bulbaire (atrophie linguale, troubles de la phonation, paralysie faciale bilatérale); mais l'atteinte des noyaux moteurs des nerfs crâniens dépassait largement le bulbe. En effet, il y avait aussi une paralysie des branches supérieures du facial, une paralysie bilatérale du moteur oculaire externe, un ptosis droit et une aréflexie pupillaire à la lumière et à l'accommodation.

Il y avait également des poussées fébriles, très nettes au début et à la période bulbaire, et une albuminorachie intermittente et modérée (0.72 à 0.30 g/l).

La mort survint après 23 mois d'évolution.

L'autopsie révéla un épaississement des méninges de la moëlle avec des infiltrats lymphoïdes et des lésions de péri-vascularite lymphoïde de la moëlle et du tronc cérébral, en plus de la dégénérescence des cornes antérieures, des faisceaux pyramidaux et des noyaux moteurs des nerfs crâniens touchés.

- BOUCHAUD, en 1907, a rapporté, non pas deux, mais un seul cas de "Sclérose latérale amyotrophique à début hémiplegique chez un enfant de 16 ans". Le début ne remontait qu'à quelques mois et s'était fait par une diminution de force et une amyotrophie progressive des membres gauches, avec une prédominance au membre supérieur. En même temps s'était installé un syndrome pyramidal également gauche, avec un certain degré de contracture et une exagération des réflexes tendineux, et, bien vite, un signe de Babinski.

Le côté droit était absolument normal.

Il y avait de nombreuses crampes, mais très peu de fibrillations.

Il n'y avait pas d'atteinte des paires crâniennes, à part une inégalité pupillaire (pupille gauche plus grande que la droite) et pas de troubles sensitifs objectifs.

L'évolution ultérieure n'est pas connue.

VAN BOGAERT citait encore, d'après BUSCHER, trois autres cas qu'il n'avait pu vérifier : c'était ceux de LENT, BOLDT et LUCE :

- Chez LENT (1889), il s'agissait d'un enfant de 4 ans; le tableau clinique était dominé par une paraplégie spasmodique avec une forte contracture.

- Dans le cas de BOLDT, un enfant de 8 ans aurait eu des phénomènes paralytiques ressemblant à une S.L.A., en même temps

qu'un "influenza"; il était mort après six mois d'évolution. (Il n'est peut-être pas sans intérêt de noter que le grand-père paternel, le père et un frère de 8 ans $\frac{1}{2}$ étaient atteints de "paralysie agitante").

- Quant à LUCE, il aurait pu faire la preuve anatomique d'une S.L.A. associée à un "tabès dorsal spasmodique", chez une fille de 5 ans $\frac{1}{2}$.

2° - S.L.A. A DEBUT BULBAIRE

- Un cas de BERGER remontait à 1876 et concernait un enfant de 12 ans, dont la maladie avait débuté par l'atteinte du noyau moteur du trigème, suivie de troubles de la déglutition, de dysarthrie, de parésie faciale bilatérale et, plus tard, d'un syndrome pyramidal bilatéral.

- Dans un cas de BROWN, qui datait de 1894, il s'agissait d'un sujet de 15 ans, dont les premiers troubles remontaient à l'âge de 12 ans et avaient consisté en une atteinte progressive des noyaux moteurs bulbaires, mais avec une diplégie faciale portant également sur les branches supérieures. Puis la musculature du cou et des membres supérieurs (notamment les petits muscles des mains) s'était atrophiée. Enfin des contractions fibrillaires s'observèrent dans le corps entier et une paraplégie spasmodique se constitua.

Toute cette évolution se fit en quatre semaines, après quoi le tableau resta stationnaire trois ans et le cas fut alors publié, du vivant du malade.

A ce syndrome, s'ajoutait une hypocousie.

Les parents de l'enfant étaient débiles ("stupid")

B.- Quelques autres cas se retrouvent dans une thèse consacrée dès 1909 à la S.L.A. chez l'enfant par Hermann KUHN (MUNICH).

Dans cette thèse, il était déjà fait mention des cas de LENT, LUCE, BERGER et BROWN, sur lesquels on ne trouvait guère d'autres précisions.

L'observation de LENT, ou plus exactement de GERHARDT et LENT, se réduirait à trois phrases de LENT, dans une thèse de 1889 (BERLIN), que nous n'avons pu consulter : "J'avais vu un cas de S.L.A. chez un enfant de 4 ans. Les membres inférieurs étaient très fortement touchés; il s'agissait d'un haut degré de spasme et de contracture (déformation en varus équin des pieds). Le réflexe rotulien était manifestement exagéré".

KUHN signalait trois autres cas.

- un cas de BONARDI : fille de 10 ans; "S.L.A. à début bulbeux"; syndrome de paralysie labio-glosso-laryngée typique, mais présence de mouvements choréiformes incessants des membres supérieurs et hypertonie de ceux-ci; aux membres inférieurs, contracture et pieds varus équins; il n'est pas fait mention d'atrophie.

- un cas de CRAFT

- un cas de GORDON

- KUHN enfin apportait un cas nouveau avec contrôle anatomique : cas n°2 de KUHN et PFAUNDLER. Il s'agit d'une fillette de 6 ans $\frac{1}{2}$, qui présentait une importante amyotrophie et des contractures des quatre membres; les réflexes rotuliens étaient exagérés et il y avait un signe de Babinski bilatéral. Un syndrome bulbaire apparut bientôt et elle mourut peu après.

Le début remontait à l'âge de 4 ans (fasciculations, crampes, puis parésies).

L'examen anatomique de la moëlle manque de précision : on y mentionne une atrophie des cornes antérieures et une atteinte mal caractérisée du cordon latéral de la moëlle cervicale.

Outre ces cas sporadiques, KUHN relate un certain nombre de cas familiaux, ceux de SEELIGMULLER, GEE, MASS, TESTI, HOLMES, HOFFMANN et y ajoute un nouveau cas, le cas N° 1 de KUHN et PFAUNDLER; nous les reverrons.

C.- Valeur de ces observations

Au total, on compte onze observations publiées sous le nom de S.L.A. de l'enfant, ou considérées ultérieurement comme telles, qui se présentent comme une affection non familiale,

Le durée d'évolution n'est connue que pour quatre d'entre elles; où les malades sont décédés: elle est en moyenne de 2 ans (VAN BOGAERT : 2 ans - BOLDT : 6 mois - KUHN : 2 ans $\frac{1}{2}$ - BROWN : 5 ans). Dans les huit autres cas, il n'est pas possible de l'évaluer.

D'après ces seules données, on obtient un âge moyen de décès de 9 ans.

Si nous reprenons par le détail la symptomatologie, nous constatons que presque tous ces cas emportent en plus des trois syndromes qui caractérisent la S.L.A. des signes abnormaux. Ce sont :

- des paralysies des III^e et VI^e paires crâniennes et des poussées fébriles dans le cas de VAN BOGAERT,
- une hypacousie et une atteinte des branches supérieures du facial dans le cas de BROWN,
- des déformations des pieds dans ceux de LENT et de BONARDI, ainsi que des mouvements choréiques dans ce dernier;
- dans le cas de BOLDT, la maladie avait débuté après un "influenza" (encéphalite ?);
- dans celui de BERGER, il manquait l'amyotrophie;
- celui de LUCE était associé à un "tabès dorsal spasmodique";
- le cas de BOUCHAUD était hémiplégique et sans syndrome bulbaire;
- des cas de CRAFT et de GORDON, on ne sait rien et la plupart des auteurs n'en parlent même pas.

En fin de compte, il ne reste guère que le cas de KUHN (deuxième cas de KUHN et PFAUNDLER), en général confondu avec le cas familial de cet auteur, qui ressemble vraiment par la symptomatologie et l'évolution à la S.L.A. classique de l'adulte; l'examen anatomique est également compatible avec ce diagnostic, mais il est malheureusement succinct.

Si ces signes aberrants, qui ont pu être observés de façon exceptionnelle dans la S.L.A. de l'adulte ne sont pas, en eux-mêmes, incompatibles avec ce diagnostic, la présence ici quasi constante de l'un d'entre eux est tout à fait surprenante; chez l'enfant, les formes atypiques deviendraient ainsi la règle et les formes typiques, l'exception (1 cas sur 12): ce serait là chose bien étonnante pour une affection presque toujours semblable à elle-même chez l'adulte.

A cette raison de mettre en doute la réalité de la S.L.A. sporadique chez l'enfant s'en ajoute une seconde : le caractère rarissime de ces syndromes, qui, logiquement, devraient avoir le même rapport de fréquence avec les formes familiales que chez l'adulte et qui, en fait, sont l'exception par rapport aux syndromes décrits sous le nom de S.L.A. familiale de l'enfant, que nous allons voir maintenant.

II. - LES CAS FAMILIAUX

Les observations décrites ou relatées ultérieurement, comme S.L.A. familiales juvéniles, sont bien plus nombreuses que les cas sporadiques et nous avons pu en dénombrer près d'une trentaine. Ces cas, souvent cités pour quelques-uns d'entre eux comme exemples de S.L.A. familiale, souvent aussi mis en doute, méritent d'être revus de près, observation par observation. Nous allons le faire en suivant, comme pour l'adulte, l'ordre chronologique.

CAS N°1

— FAMILLE de SEELIGMULLER (1876) —

En 1876, SEELIGMULLER avait rapporté chez quatre enfants d'une fratrie de sept un syndrome bulbo-spinal spastique et amyotrophique. Le début de la maladie se plaçait dans la seconde moitié de la première année de la vie et s'était fait par les membres inférieurs. Lors de l'examen, ces enfants avaient respectivement 10, 8, 7 et 1 ans; ils présentaient une amyotrophie généralisée, une forte contracture avec exagération des réflexes et une difficulté de la parole. Une consanguinité se retrouvait chez les ascendants : les grands-parents étaient cousins germains.

Nous n'avons pu lire cette observation dans le texte original.

BREMER, BUSCHER, MARBURG considèrent ce cas comme une S.L.A. familiale, mais BUSCHER le fait avec quelques réserves.

CAS N° 2

— FAMILLE DE GEE (1889) —

GEE, en 1889, rapportait le cas d'un père, de sa fille et de son fils, tous trois atteints d'une paraplégie spasmodique accompagnée, pour deux d'entre eux, d'une amyotrophie des mains. GEE pensait qu'il s'agissait d'une affection non encore décrite et appelait celle-ci "Hereditary infantile spastic paraplegia".

L'âge de début est difficile à situer : on sait seulement que le père, qui avait 37 ans lors de l'examen, avait toujours marché avec difficulté et qu'à 19 ans, il avait subi une ténotomie. Il avait une atrophie des mains avec troubles électriques.

Sa fille, âgée de 12 ans, n'avait jamais bien marché non plus. Elle et son frère, âgé de 11 ans, avaient une paraplégie spasmodique. Chez la fille, les petits muscles des mains paraissaient atrophiés; chez le garçon, il n'y avait pas d'atteinte des membres supérieurs.

Divers auteurs, dont MARBURG, BOUDIN et BARBIZET citent ce cas comme un exemple valable de S.L.A. familiale.

CAS N° 3

FAMILLE de HOFFMANN (1895)

Avec le cas publié par HOFFMANN en 1895 d'une maladie caractérisée par une parésie progressive et une amyotrophie associée à à une atteinte des voies pyramidales, installée dans les dix premières années chez quatre frères et soeurs, nous avons affaire à un syndrome que l'auteur avait jugé trop particulier pour le ranger dans aucun des cadres nosologiques connus de lui, que BREMER estime être une hérédogénération, mais que BOUDIN et BARBIZET citent comme une S.L.A. typique.

Quatre frères et soeurs avaient une paraplégie spasmodique avec amyotrophie importante des membres inférieurs et atrophie moins profonde des petits muscles des mains. Les réflexes tendineux étaient exagérés, non seulement aux membres inférieurs, mais aussi aux membres supérieurs, quoiqu'à un moindre degré. Il existait, en outre, dans un des cas des signes bulbaires, dans un autre cas, des mouvements choréiques de la tête et dans tous les une débilité mentale.

Une grand'tante avait eu deux enfants qui, prétendait-on, auraient présenté le même tableau pathologique et qui seraient morts à 40 ans.

Les quatre malades d'HOFFMANN, eux, étaient toujours en vie : les premiers signes de leur mal étaient apparus entre 5 et 10 ans; l'évolution durait depuis 11 à 24 ans.

CAS N°4

FAMILLE de HIGIER (1897)

HIGIER relatait, en 1897, dans un travail consacré aux affections héréditaires et familiales du cerveau et de la moelle, l'observation de quatre soeurs, âgées de 24, 20, 18 et 17 ans, atteintes depuis plusieurs années,

- l'aînée d'une paraplégie spasmodique,
- deux autres d'une amyotrophie des membres supérieurs,
- la quatrième d'une S.L.A.

Les parents étaient cousins germains : ils avaient eu 9 enfants, dont 2 étaient morts en bas âge et 3 se portaient bien (l'aîné et les deux derniers de la fratrie).

L'auteur, après avoir évoqué le diagnostic de S.L.A. familiale, le rejetait sur une notion théorique, parce que, écrivait-il, aucun cas familial certain de cette affection n'avait alors, à sa connaissance, été observé. Par la suite (1909), HIGIER admit la possibilité de formes héréditaires de la S.L.A.

BREMER fait de ce cas une hérédodégénération, comme pour les cas précédents de SEELIGMULLER et d'HOFFMANN et comme pour ceux de MASS et JENDRASSIK (I et II) qui vont suivre. BOUDIN et BARBIZET le rejettent du domaine de la S.L.A.

CAS N° 5

FAMILLE de MASS (1904-1911)

MASS avait observé, en 1904, un frère et une soeur, âgés de 29 et 23 ans, dont le malade avait commencé à 13 ans par des troubles de la marche et qui avaient tous deux une paraplégie spasmodique et une dysarthrie importante. Il put les suivre jusqu'à leur mort et publier, en 1911, le compte-rendu de l'autopsie et de l'examen histologique. Les âges de décès sont de 34 et 26 ans.

Chez le frère, il y avait, outre la paraplégie spasmodique, une atrophie distale des membres supérieurs, avec des fibrillations et une vivacité des réflexes de ces mêmes membres supérieurs et une parésie faciale et des fibrillations de la langue (qui n'était pas atrophiée). Il mourut sans cause bien apparente.

Chez la sœur, en plus de la paraplégie spasmodique, il n'y avait pas d'atrophie des mains, mais seulement une parésie de la racine des membres supérieurs. Les nerfs crâniens étaient intacts. Elle présentait également un certain degré d'affaiblissement intellectuel apparu en même temps que les autres troubles. Elle mourut de congestion pulmonaire.

Enfin l'auteur précise que les deux malades avaient les pieds creux.

L'autopsie paraît généralement ignorée, sans doute parce qu'elle fit l'objet d'une seconde publication sept ans plus tard.

Elle révèle chez les deux malades une atrophie cérébelleuse, macroscopiquement appréciable et microscopiquement vérifiée par la raréfaction des cellules de PURKINJE dans la cortex cérébelleux.

Dans la moelle, il existait à tous les niveaux une raréfaction des cellules des cornes antérieures avec altération des cellules restantes et un éclaircissement diffus de tout le cordon antéro-latéral avec altération et amincissement des fibres des différents faisceaux le composant; cette atteinte du cordon antéro-latéral était particulièrement nette dans la région des faisceaux pyramidaux mais touchait aussi les faisceaux spino-cérébelleux. Les cordons postérieurs étaient normaux. Il y avait une légère réaction gliale.

Les racines antérieures étaient considérablement atrophiées et la dégénérescence de leurs fibres nerveuses se poursuivait tout le long des gros troncs nerveux.

L'atteinte des voies pyramidales se retrouvait dans le bulbe et cessait dans la protubérance. Les noyaux des nerfs crâniens étaient normaux. Les hémisphères cérébraux étaient aussi normaux.

La fratrie comptait encore deux autres enfants morts en bas âge.

La mère avait présenté une démence sénile dans les dernières années de sa vie. Le père était ivrogne et se suicida. On ne put rien savoir d'autre sur la famille.

CAS N° 6

FAMILLE D'ORMEROD et FEARNSIDES (1904-1912)

Les trois frères vus par ORMEROD et revus huit ans plus tard par FEARNSIDES, appartenant à une fratrie de 12 enfants, d'origine israélite avaient commencé à 6, 7 et 3 ans $\frac{1}{2}$ une maladie de longue durée, puisqu'ils étaient encore en vie à 23, 16 et 12 ans.

Cette affection consistait en une paraplégie spasmodique, associée dans deux des cas à un nystagmus et dans un d'eux à une amyotrophie des mains.

L'aîné des trois avait, dès l'âge de 6 ans, été hospitalisé pour troubles de la marche. C'est qu'à 20 ans que les membres inférieurs commencèrent à s'atrophier. A 23 ans, examiné par ORMEROD, il avait une paraplégie spasmodique avec amyotrophie, une atrophie des petits muscles des mains avec réaction de dégénérescence, un nystagmus. La maladie continua de s'aggraver progressivement et, à 31 ans, la station debout n'était plus possible, l'amyotrophie était considérable aux membres inférieurs et aux mains, mais les réflexes tendineux étaient toujours vifs et diffusés et les cutanés - plantaires en extension. Le nystagmus était de type horizontal. Il n'y avait aucune atteinte des paires crâniennes motrices.

Le second frère, à 7 ans, marchait déjà avec maladresse et avait un signe de Babinski bilatéral; dès 13 ans, il ne pouvait plus se tenir debout et à 16 ans FEARNSIDES lui trouvait une paraplégie spasmodique en flexion, un nystagmus horizontal et une dysarthrie.

Le troisième marchait avec difficulté depuis l'âge de 3 ans; il avait déjà des réflexes vifs et un signe de Babinski bilatéral dès cette époque. A 12 ans, il avait une paraplégie spasmodique sans amyotrophie ni nystagmus.

CAS N° 7

FAMILLE DE TESTI

L'observation de TESTI date de 1905 et ne comporte pas de vérification anatomique. Elle concerne deux frères, sans antécédents d'affection analogue chez les ascendants et les collatéraux.

Dans la fratrie, il y avait encore eu trois frères morts avant un an, un frère mort à 5 ans de diphtérie.

Premier malade : AUGUSTO :

A la suite de ce qui avait été considéré comme une rougeole, survenue à 6 ans, étaient apparus des signes cutanés de pellagre, puis 17 mois plus tard une parésie des membres inférieurs. Le syndrome cutané persiste sous forme d'une dermatose exfoliatrice des mains et des pieds et le syndrome neurologique s'aggrave très progressivement; à 12 ans, l'enfant est grabataire, les membres supérieurs sont pris.

A 13 ans, il est hospitalisé avec une quadriplégie, une atrophie musculaire assez diffuse, une contracture très importante, une exagération de tous les réflexes tendineux, des déformations des pieds en varus équins et des mains en griffe. En cours d'hospitalisation apparaît une paralysie labio-glosso-laryngée, dont il meurt à l'âge de 13 ans.

Mais il y avait aussi :

- les lésions desquamantes des mains et des pieds,
- une incontinence des urines et des matières,
- un tremblement d'action intense.

Deuxième malade : GIOVANNI :

Il avait eu lui aussi la pellagre et en gardait les mêmes lésions cutanées. Le syndrome neurologique était analogue : paraplégie spasmodique, amyotrophie type ARAN-DUCHENNE aux membres supérieurs et tremblement important lors des mouvements. Il mourut à 18 ans de paralysie bulbaire.

Ni l'un, ni l'autre n'avait de troubles sensitifs.

L'aspect des urines n'est pas indiqué.

Cette observation, considérée par son auteur comme une S.L.A. familiale et infantile associée à une pellagre, ne peut manifestement pas être retenue. Il semble qu'il se soit agi, soit de complications neurologiques de la pellagre, soit d'une porphyrinurie chronique congénitale ou Maladie de GUNTHER, héréditaire et récessive.

CAS N° 8

FAMILLE de HOLMES (1905)

Ce serait un cas de paraplégie spasmodique familiale, débutant vers 2 ans et complété ultérieurement par des amyotrophies, non seulement des membres inférieurs, mais aussi des mains, qu'aurait décrit HOLMES en 1905, sous le nom de "Family spastic paralysis associated with amyotrophy".

Il se serait agi de deux soeurs de 15 et 13 ans.

MARBURG cite ce cas comme un exemple de S.L.A. familiale, BOUDIN et BARBIZET aussi. Nous n'avons pu consulter la publication de HOLMES.

CAS N° 9

— PREMIERE FAMILLE de JENDRASSIK et KOLLARITZ (1906) —

L'observation de la famille Sch. est la première observation rapportée par KOLLARITZ dans un travail que cet élève de JENDRASSIK a consacré, en 1906, aux affections héréditaires du système nerveux.

La famille comptait cinq malades : quatre frères et soeurs et une nièce de ceux-ci, fille d'une soeur indemne.

L'affection était caractérisée par une paralysie, des amyotrophies et des rétractions tendineuses ayant entraîné des déformations définitives. Les membres inférieurs étaient plus touchés que les supérieurs. Les réflexes tendineux étaient exagérés aux quatre membres.

Il existait en plus une limitation de l'ouverture de la bouche et de la protrusion de la langue, une dysarthrie, un nystagmus, un tremblement touchant la face, les globes oculaires, la moitié supérieure du tronc et les membres supérieurs.

Il y avait aussi une scoliose.

La sensibilité était normale.

L'évolution avait été lentement progressive.

L'ainé des malades avait présenté les premiers signes de son mal à 12 ans, sous forme de troubles de la marche. A 20 ans, il était devenu grabataire. Il mourut à 38 ans de broncho-pneumonie.

Ce malade fut autopsié.

- Les méninges étaient normales.

- L'examen macro et microscopique du cerveau ne montra rien d'anormal, tant dans le bulbe que dans la protubérance, les pédoncules cérébraux, la capsule interne, le cortex moteur, ainsi que dans le cervelet. Cette intégrité étonne un peu en raison des troubles sus-spi-
naux observés.

- Dans la moëlle, la substance grise était intacte; à aucun étage, on ne retrouvait d'atteinte de la corne antérieure, dont les cellules n'étaient ni altérées, ni raréfiées. Mais il y avait sur toute la hauteur de la moëlle une dégénérescence importante et symétrique des faisceaux pyramidaux croisés (pâleur du faisceau, raréfaction et altération des fibres); les faisceaux pyramidaux directs étaient normaux. Il y avait aussi une dégénérescence moins profonde et symétrique des faisceaux de GOLL, allant de la partie supérieure de la moëlle cervicale à la partie basse de la moëlle dorsale. Les racines rachidiennes étaient normales.

CAS N° 10

— DEUXIEME FAMILLE de JENDRASSIK et KOLLARITZ —

BREMER, en même temps que le cas précédent, relate un second cas de JENDRASSIK, qu'aurait aussi publié KOLLARITZ. BREMER écrit que les frères N avaient une amyotrophie et une exagération des réflexes tendineux, ainsi qu'un tremblement, une dysarthrie, une cypho-scoliose et d'importantes déformations des pieds. Il n'y avait pas de contrôle anatomique.

Relisant KOLLARITZ, nous n'avons pas trouvé mention des frères N et aucune des observations ne concorde avec le récit de BREMER. Quoiqu'il en soit, ni le cas attribué par BREMER à JENDRASSIK, ni aucune des autres observations de KOLLARITZ ne pourrait appartenir à la S.L.A.

CAS N° 11

FAMILLE de KUHN et PFAUNDLER (1909)

Le cas attribué à KUHN est en réalité le cas 1 de PFAUNDLER (GRAZ) rapporté dans la thèse de KUHN consacrée à la S.L.A. chez l'enfant.

Il concerne deux cousins.

Le malade principal, Franz R., âgé de 12 ans, était le troisième enfant d'une fratrie de six, dont trois étaient morts en bas âge; il avait encore deux sœurs, dont l'aînée, 15 ans, avait un retard de croissance d'une jombe, et dont l'autre, 14 ans, était bien portante.

La nature familiale du mal repose seulement sur la notion qu'on avait d'une affection analogue ayant frappé à 4 ou 5 ans un des enfants d'un oncle maternel.

Franz R. n'avait fait ses premiers pas qu'à 24 mois; jusqu'à 10 ans, il avait été franchement maladroit dans sa marche et ses gestes. Puis le syndrome s'était constitué.

A 12 ans, il avait une spasticité des quatre membres avec un clonus des pieds et de la rotule, mais pas de signe de Babinski, probablement à cause des déformations en varus équin de ses pieds avec fixation en extension de ses orteils; la contracture était très importante et maintenait les membres dans des attitudes vicieuses. Il y avait une amyotrophie distale, particulièrement nette aux mains. La parole était lente et nasonnée. Pendant le séjour à l'hôpital, le syndrome bulbaire se compléta très vite : parésie faciale droite, fibrillations de la langue, parole de plus en plus indistincte. L'enfant était en vie lors de la publication. L'évolution ultérieure est inconnue.

CAS N° 12

FAMILLE de FUCHS (1910)

Le cas familial d'atrophie musculaire publié par FUCHS en 1910 diffère profondément des précédents. Il concerne un père et son fils, frappés tous les deux presque à la même époque.

Le Père avait 56 ans : le début des troubles remontait à 5 mois et avait été marqué par quelques douleurs; il y avait une

parésie et une amyotrophie du membre supérieur droit, touchant l'épaule, le bras et la main; les réflexes tendineux de ce membre étaient abolis. Il n'est pas fait mention de fibrillations. Il existait des troubles électriques.

Le Fils avait 16 ans. Il était lui aussi atteint, depuis deux mois, d'une paralysie flasque du membre supérieur droit, partielle et proximale, dont le début avait été douloureux et qui s'accompagnait d'une amyotrophie notable de l'épaule et du bras, de fibrillations du deltoïde, du biceps et du triceps, d'une légère exaltation des réflexes et de troubles électriques.

L'auteur pensait avoir affaire à une poliomyélite antérieure subaiguë ou chronique. Pour DANA (1914) et pour BUSCHER (1922), qui rappellent ce cas, il s'agissait d'une forme familiale de poliomyélite antérieure chronique. En fait, le diagnostic rétrospectif exact est d'autant plus difficile que l'évolution ultérieure de ce cas n'est pas connue.

CAS N° 13

FAMILLE de BRUNS (1912)

Ce cas concerne deux sœurs de 23 et 26 ans.

L'aînée était malade depuis l'âge de 17 ans et présentait une paraplégie spasmodique et des signes bulbaires; les membres supérieurs étaient indemnes.

La cadette était depuis son plus jeune âge atteinte d'un syndrome associant une paraplégie spasmodique, une paralysie des bras et une amyotrophie des petits muscles des mains, des signes bulbaires.

Toutes les deux étaient oligophrènes.

CAS N° 14

FAMILLE de STRUMPELL (1920)

BUSCHER écrit que, selon LEYDEN et GOLDSCHIEDER, STRUMPELL aurait observé une maladie de CHARCOT chez un frère et sa sœur. Nous n'avons pas retrouvé le texte de STRUMPELL.

CAS N° 15

FAMILLE "MONTAG" de BREMER (1922)

Nous remplaçons ici cette "forme spastique d'hérédodégénération du système nerveux qui cliniquement se rapproche de la S.L.A." - selon les termes mêmes de l'auteur - et que nous avions éliminée des formes familiales de l'adulte. Nous la remplaçons ici parce que, si le début s'y fait après la puberté, l'âge moyen de début y reste bas et les deux principaux malades ont commencé leur maladie à 15 et 22 ans. C'est donc une maladie de l'adulte très jeune et nous trouvons chez elle cette importance du syndrome pyramidal, cette longue évolution, ces anomalies symptomatiques (absence de syndrome bulbaire, présence d'une atrophie optique, peut-être elle aussi familiale, et d'un strabisme) qui sont, comme nous le verrons au chapitre suivant, le lot des formes juvéniles.

Cette observation a été longuement relatée; il est inutile d'y revenir.

(Cf. Cas N°10, type adulte)

CAS N° 16

FAMILLE de SCHAFFER (1922)

Cette souche, qui compte deux malades, deux frères hongrois d'origine israélite, a été publiée en 1922 par K. SCHAFFER comme une paraplégie spasmodique familiale - "Hereditäre spastische Spinalparelyse" - que l'auteur appelle encore : Hérédodégénération spasmodique - "spastische Heredodegeneration" - et non comme une S.L.A. Mais en 1936, il écrivait dans le Traité de Neurologie de BUMKE et FORPSTER : "ERLANGER et SCHAFFER ont observé dans les hérédodégénération spasmodiques une composante spasmodique initiale, suivie, avec le temps, d'une composante amyotrophique; ainsi se constitue un état de sclérose latérale amyotrophique familiale". Il faisait allusion à l'observation de la famille "Montag" de BREMER, qu'on vient de voir, et à son observation de 1922, que nous allons résumer.

Chez l'ainée, Imre K., la maladie commence à se manifester dès la troisième année de la vie; l'enfant apprend difficilement à marcher; il dut toujours se servir d'une canne. L'aggravation est très lente; les troubles de la parole n'apparaissent que peu avant l'hospitalisation et son examen qui n'eut lieu qu'à 37 ans.

A ce moment, il y avait aux membres inférieurs une franche amyotrophie, surtout aux jambes, une contracture en extension, des déformations des pieds en varus équin et des orteils en marteau, une exagération des réflexes rotuliens et un signe de Babinski bilatéral.

Aux membres supérieurs, il n'y avait qu'une petite contracture, sans atteinte de la force musculaire,

La voix était nasonnée; on pouvait constater des fibrillations de la langue et un nystagmus horizontal dans le regard latéral.

Aucun trouble sensitif, ni psychique. L'évolution ultérieure n'est pas connue.

Le cadet, Désidérius K., avait, vers la même époque 28 ans. Lui aussi, dès 3 ans, marchait avec difficulté. Il s'était toujours servi d'une canne; il avançait sur la pointe des pieds, les cuisses fixées en adduction, les membres inférieurs contracturés en extension, et en rotation interne.

Il avait une contracture des quatre membres, prédominant aux membres inférieurs, une exagération des rotuliens et un signe de Babinski bilatéral.

A la différence de son frère, il n'avait pas d'amyotrophie, mais comme lui, il avait des troubles de la phonation (voix scandée et saccadée) et aussi des pieds varus équins et un nystagmus horizontal dans le regard latéral. En outre, il avait de petits troubles caractériels.

Il mourut peu après de "phtisie".

L'autopsie révéla une atrophie des faisceaux pyramidaux croisés et des faisceaux de GOLL, au-dessous de la partie haute de la moëlle dorsale. Les autres faisceaux et la substance grise étaient intacts. Les voies pyramidales étaient intactes dans la moëlle cervicale, le bulbe, la protubérance, les pédoncules, la capsule interne, mais, dans le cortex moteur, il y avait une dégénérescence pigmentaire des cellules pyramidales dans les couches III et IV (III surtout) et seulement dans les centres commandant la motricité des membres.

Les parents étaient cousins germains.

Cette observation, de toute évidence, concerne uniquement une souche de Maladie de STRUMPELL-LOPRAIN où l'on compte une forme avec quelques troubles bulbaires et des amyotrophies et une forme purement pyramidale, celle qui a été autopsiée et dont les lésions étaient absolument typiques. En plus, il y avait un nystagmus, ce qui n'est pas rare. Mais SCHAFFER considérait comme "formes hérédo familiales de la S.L.A." les formes amyotrophiques de la paralysie spasmodique familiale et leur donnait, avec VON SANTHA, pour caractère différentiel avec les formes sporadiques, le début dans le premier âge ou l'enfance, tout en notant déjà qu'il y avait des exceptions (Il citait le cas de MONTANARO et LOPEZ). Comme exemple de ces formes hérédo-familiales de la S.L.A., il donnait les cas de KALINOWSKY et de KREYENBERG, que nous allons voir maintenant, et celui de SALUS.

CAS N° 17

FAMILLE de KALINOWSKY (1929)

En 1929, KALINOWSKY a rapporté les faits suivants :

- Une femme de 54 ans présentait un tableau de S.L.A., évoluant depuis deux ans; elle avait :

- aux membres supérieurs, une atrophie considérable des épaules avec réaction de dégénérescence au niveau du sterno-cléido-mastoïdien, sans signes pyramidaux;
- aux membres inférieurs, un syndrome pyramidal bilatéral franc, avec contracture importante, clonus des pieds et des rotules, signe de Babinski bilatéral;
- à la face, un aspect que l'auteur qualifie seulement de "myopathique".

- Ses deux filles avaient chacune un syndrome de dystrophie musculaire avec réaction myotonique.

Chez l'aînée (26 ans), le premier trouble remontait à l'âge de 20 ans et avait consisté en une dysarthrie. La parole était devenue progressivement incompréhensible. Le faciès était "myopathique", les sterno-cléido-mastoïdiens complètement atrophiés. Il y avait au niveau de la main une réaction myotonique évidente et aux membres inférieurs des réflexes tendineux effaiblis. Pas de syndrome pyramidal. En outre, à cette dystrophie musculaire s'ajoutaient un goître, des troubles cardiaques et une débilité mentale.

Chez la cadette (23 ans), début à 17 ans par une gêne des mouvements des mains, puis dysarthrie, enfin atteinte des membres inférieurs. A l'examen, faciès myopathique avec parole indistincte, atrophie des sterno-cléido-mastoïdiens (avec réaction de dégénérescence) et des petits muscles des mains, réaction myotonique clinique et électrique (main, biceps), pas de signes pyramidaux. Ici aussi goitre et troubles caractériels.

Ce sont là, à coup sûr, deux cas qui rentrent dans le vaste ensemble des dystrophies musculaires progressives, encore qu'il soit difficile de les y situer avec précision. Quant à la mère, il n'est pas sûr qu'elle ait eu une véritable S.L.A.

Quoique le cas ait été admis comme tel par VAN BOGAERT, il nous semble difficile de l'accepter comme une forme familiale de la S.L.A.

CAS N° 18

FAMILLE de KREYENBERG (1929)

Le cas de KREYENBERG est avec celui de RUTENICK (N°22) l'un des plus célèbres. Partout cité (FRIEDMAN et FREEDMAN, VAN BOGAERT, BARRAQUER-BORDAS, BOUDIN et BARBIZET) comme exemple de S.L.A. familiale, il est généralement admis de façon indiscutée et on doit reconnaître que le tableau clinique et l'examen anatomique sont hautement évocateurs.

En raison de son importance, nous le relaterons dans le détail.

Dans une fratrie de dix enfants, se trouvaient trois malades, dont deux ont pu être autopsiés.

PREMIERE MALADE : une fille, FRIEDA

Le début se situe vers 14 ans et se fait par une parésie des jambes et une maladresse de la marche. A la suite d'une aggravation progressive, la marche devient, vers 19 ans, impossible; à ce stade est réalisé le tableau d'une paraplégie spasmodique avec amyotrophie des mains. A 26 ans, la maladie ayant continué d'évoluer, l'amyotrophie a gagné la ceinture scapulaire et les muscles du thorax et du dos. Ce n'est qu'à 28 ans qu'apparaît un syndrome bulbeux, troubles de la déglutition,

dysarthrie, pleurer spasmodique, cependant que, malgré l'importance de l'amyotrophie, les réflexes sont toujours vifs. Cette malade meurt peu après, âgée de 28 ans, après 14 ans d'évolution.

2° MALADE : une seconde fille, ANNA

Le début se fait aussi à 14 ans et par des troubles de la marche. Puis les troubles moteurs gagnent les membres supérieurs. L'affection évolue lentement et progressivement, en sorte qu'à 26 ans, on peut constater une paraplégie spasmodique et une amyotrophie des épaules et des espaces interosseux des mains. A 27 ans, surviennent les premiers signes bulbaires (voix nasonnée). A 29 ans, l'amyotrophie, après avoir atteint les épaules, gagne la nuque, le syndrome bulbaire est évident : troubles de la déglutition et reflux des liquides par le nez, dysarthrie telle que la parole est incompréhensible, secousses fibrillaires des lèvres, pleurer et rire spasmodiques.

La mort survient à 30 ans; l'évolution avait duré 16 ans; l'autopsie est faite.

Les méninges étaient normales.

Sur les coupes de moëlle, au seul examen macroscopique, l'atrophie des cornes antérieures ne faisait pas de doute; sur les coupes de cerveau, le cortex était franchement diminué d'épaisseur dans la moitié antérieure des hémisphères, essentiellement dans les lobes frontaux.

Moëlle :

- Sur les coupes de moëlle lombaire, les cornes antérieures sont plus étroites que les cornes postérieures. Les faisceaux pyramidaux sont plus pâles que normalement et ressortent bien au milieu des faisceaux voisins; les fibres myélinisées y sont recouvertes et amincies. Les cordons postérieurs sont également éclaircis.
- Dans la moëlle thoracique, ce qui frappe encore, c'est cette pâleur des faisceaux pyramidaux croisés; le faisceau de GOLL, lui aussi, est moins coloré et sa participation au processus ne fait pas de doute. Le "faisceau cérébelleux latéral" (c'est-à-dire les faisceaux de FLECHSIG et de GOWERS) est également plus pâle que d'habitude, mais n'est pas atteint au même degré.
- Dans la moëlle cervicale, se retrouvent les mêmes lésions : très forte atteinte des faisceaux pyramidaux croisés et directs, avec

atrophie évidente des cornes antérieures; atteinte plus légère des faisceaux de GOLL et des faisceaux cérébelleux, ainsi que du faisceau vestibulo-spinal.

- Les lésions sont de même type aux divers étages de la moëlle (coloration de NISSL) :

- dans la substance blanche, c'est un état spongieux prédominant sur les bords de la moëlle et atteignant le cordon antéro-latéral et, à un moindre degré, le cordon postérieur et s'accompagnant d'une forte réaction gliale;

- dans la substance grise, les cellules ganglionnaires des cornes antérieures ont presque complètement disparu ou ne subsistent qu'en petit nombre et montrent alors des signes de dégénérescence avec hypercoloration. Il en est de même pour les cellules des cornes latérales. Dans la colonne de CLARKE, les cellules ne sont raréfiées que du côté gauche. Dans les cornes postérieures, les cellules sont mieux conservées; cependant les cellules de la zone centrale sont incontestablement raréfiées et présentent des altérations dégénératives certaines, mais moins importantes que dans les cornes antérieures.

- Au niveau du bulbe, se retrouvent de grosses altérations des faisceaux qu'on vient de voir atteints dans la moëlle; ce qui est le plus frappant, c'est la pâleur des pyramides. Le noyau du grand hypoglosse est aussi très pâle. Microscopiquement, mêmes raréfaction et dégénérescence cellulaires.

- La protubérance paraît normale.

- Dans le cortex, les lésions prédominent dans le cortex frontal et préfrontal au niveau des couches cellulaires III et V, où les grandes cellules pyramidales et les cellules ganglionnaires sont raréfiées, vacuolisées et hypercolorées. Des lésions analogues se retrouvent à un moindre degré dans la partie postérieure du cerveau, épargnant cependant en partie la zone pariétale, où il y a surtout une légère réaction gliale, et presque complètement le lobe occipital.

- Enfin, la région striée participe à cette atteinte.

3° MALADE, le frère cadet, PAUL

A 14 ans, lui aussi commence à marcher avec peine. Petit à petit se constitue un tableau analogue à celui de ses sœurs et à 21 ans, il a une paraplégie spasmodique, une amyotrophie importante des muscles des épaules et du dos, une amyotrophie débute des mains. Les années suivantes, l'amyotrophie gagne la nuque et la langue. Vers 21 ans, le syndrome bulbaire comporte, outre l'atrophie linguale et la dysarthrie, des troubles de la déglutition et de la respiration et, peu après, meurt ce troisième malade. La durée avait été de 13 ans.

Un examen anatomo-pathologique complète ici encore l'observation; ses résultats sont analogues à ceux du précédent.

Macroscopiquement, l'atrophie des cornes antérieures et du lobe frontal est évidente et les ventricules latéraux sont un peu dilatés.

Histologiquement, la moëlle présente les mêmes lésions que dans le cas précédent :

- même atrophie importante des faisceaux pyramidaux croisé et direct, plus modérée du faisceau cérébelleux latéral et du faisceau de GOLL;
- même atrophie des cornes antérieures, où les cellules sont fortement raréfiées et présentent les mêmes aspects dégénératifs;
- même atteinte des cornes postérieures; en revanche, les cornes latérales paraissent à peu près intactes.

Le bulbe montre la même atrophie des pyramides et du noyau du grand hypoglosse.

L'atrophie corticale est comparable : atteinte prédominante du cortex moteur (couche III et V) et réaction gliale, mais atteinte aussi, quoiqu'à un moindre degré, d'autres zones, surtout en avant, et atteinte du striatum.

CAS N° 19

PREMIERE FAMILLE de MUNCH-PETERSEN : FAMILLE M. (1931)

Ce cas concerne trois soeurs danoises, appartenant à une fratrie de cinq et âgées respectivement de 21, 20 et 11 ans $\frac{1}{2}$.

Toutes trois étaient atteintes de débilité mentale et de déformations des pieds (que l'auteur qualifie de pieds "en zig zag") congénitales et l'une d'elles avait en plus un genu valgum bilatéral.

Toutes trois présentaient depuis un temps variable (début respectifs dans les premières années de la vie, vers 15 ans et vers 5 ans) un triple syndrome :

- syndrome pyramidal des quatre membres, franc, avec exagération des réflexes tendineux et signe de Babinski bilatéral (parfois clonus),
- syndrome amyotrophique et parétique des membres supérieurs, touchant les élancements thenar et hypothénar et les muscles interosseux (et chez l'une seulement, les deltoïdes et les grands dentelés : scapula alata),
- syndrome bulbaire comprenant :
 - = chez l'ainée, une dysarthrie ("parole peu compréhensible, monotone, non scandée et de type bulbaire") une paralysie faciale droite, un "amincissement" de la langue, qui était fibrillante mais n'était pas parésisée,
 - = chez la seconde, une parésie du voile du palais et un amincissement de la langue,
 - = chez la plus jeune, une parésie du voile.

Chez toutes trois, L.C.R. normal, B.W. négatif dans le sang et le L.C.R.

Il n'est pas donné d'indication sur l'évolution ultérieure.

Il y avait parmi les ascendants, chez des tantes, du côté paternel un cas de mélancolie, du côté maternel un cas de mongolisme, chez le grand-père maternel des crises d'épilepsie, mais aucun cas analogue, bien que l'arbre généalogique remontât jusqu'à trois générations.

CAS N° 20 - DEUXIEME FAMILLE DE MUNCH - PETERSEN : FAMILLE P.

Ce second cas concerne un frère et sa soeur, de nationalité danoise, âgés respectivement de 25 et 30 ans.

Tous deux étaient débiles

Tous deux avaient depuis l'âge de 16 ans une affection d'évolution lentement progressive, comportant :

- une paraplégie spasmodique avec une diminution de la force musculaire, réflexes tendineux exagérés, signe de Babinski bilatéral, contracture (en flexion chez la soeur)
- une atrophie des muscles des éminences thenar et hypothenar et des interosseux avec vivacité des réflexes tendineux des membres supérieurs.

En outre :

- le frère avait une déformation des pieds en varus équin et une parole lente et nasonnée;
- la soeur présentait pendant son hospitalisation un épisode de confusion mentale avec délire hallucinatoire.

L.C.R. normal et B.W. négatif dans le sang et le L.C.R.

MUNCH-PETERSEN présente les deux cas familiaux N°19 et 20 comme des S.L.A. familiales, en s'appuyant sur l'opinion de son maître VIGGO-CHRISTIANSEN, qui estime que la "paralysie spinale spasmodique" peut n'être qu'un des aspects partiels, un des stades de la S.L.A., au même titre que l'amyotrophie spinale et la paralysie bulbaire progressive.

CAS N°21

FAMILLE de SANO (1932)

SANO a rapporté, en 1932, le cas de quatre enfants japonais d'une même fratrie qu'il pensait être atteints de S.L.A.

Il s'agissait d'une fille de 12 ans, d'un garçon de 10 ans, d'un autre garçon de 6 ans et d'une petite fille de 16 mois.

Les trois aînés avaient commencé à 5 ans à présenter des troubles de la marche et une maladresse des mouvements des mains et à 7 ans, une dysarthrie et une amyotrophie progressive des membres. Peu à peu, la maladie s'était aggravée. Quand l'auteur les examina, ils avaient tous une démarche spastique et une amyotrophie des membres et un syndrome bulbaire avec atteinte des VII°, X°, XI° (bulbaire) et XII° paires crâniennes. Il n'y avait pas de troubles psychiques.

On ne retrouvait aucun cas semblable dans la famille.

CAS N° 22

FAMILLE de PAMBOUKIS (1932)

Le cas de PAMBOUKIS concerne deux frères grecs appartenant à une fratrie de cinq et âgés respectivement de 22 et 15 ans.

Tous deux étaient débiles.

Chez tous deux s'était développée à partir de 11 ans une paraplégie spasmodique franche, avec exagération des réflexes tendineux, clonus des pieds et des rotules, signe de Babinski bilatéral et légère contracture.

L'aîné présentait, en outre, depuis l'âge de 20 ans, une atrophie et des fibrillations des muscles des éminences thenar et hypothénar et des interosseux, ainsi qu'un léger nystagmus dans le regard latéral droit. Son liquide céphalo-rachidien était normal, son B.W. négatif.

Les trois autres enfants, âgés de 23, 17 et 12 ans n'avaient aucun trouble neurologique.

CAS N° 23

FAMILLE de SALUS (1936)

Comme les deux précédents, le cas publié par SALUS en 1936 montre la coexistence, dans une même fratrie, de paraplégie spasmodique et d'un triple syndrome, pyramidal, amyotrophique et

bulbeaire, ressemblant à la S.L.A.; mais ici il y avait trois malades, trois soeurs, deux jumelles atteintes de ce syndrome considéré comme une S.L.A. et une soeur atteinte seulement de paraplégie spasmodique. Le cas de SALUS pourrait donc, a priori, être considéré avec plus de justesse que les cas de PAMBOUKIS et de SCHAFFER comme un exemple de S.L.A. familiale.

On ignore le type de la gemellité.

L'une des jumelles, dès l'âge de 13 ans, s'était plainte de crampes nocturnes des membres inférieurs; vers 23 ans, elle ne pouvait plus marcher; à 27 ans apparut une diminution de force des mains. Elle avait 33 ans quand SALUS l'examina et présentait alors une paraplégie spasmodique, une paralysie et une atrophie des mains, mais avec une exagération des réflexes tendineux des membres supérieurs, et une dysarthrie et une limitation de la protraction de la langue.

L'autre jumelle, dont les troubles de la marche remontaient à l'âge de 23 ans, avait aussi à 33 ans le même syndrome que sa soeur aux quatre membres paraplégie spasmodique, paralysie et atrophie des mains avec vivacité des réflexes des membres supérieurs) mais pour tout signe bulbeaire, elle n'avait que des fibrillations de la langue.

La soeur cadette, âgée seulement de 23 ans, n'avait qu'une paraplégie spasmodique, dont le début remontait à sa vingtième année.

CAS N° 24

FAMILLE de RUTENIK (1938)

Le cas de RUTENIK, publié en 1938, est parmi les plus célèbres; il est souvent cité, en même temps que celui de KREYENBERG, comme exemple de forme familiale de S.L.A. Comme lui, il comporte un contrôle anatomique. Il concerne trois malades - deux filles et un garçon - appartenant à une fratrie de huit enfants, où l'on trouve encore deux frères atteints de troubles psychiques importants. Un arbre généalogique détaillé complète cette observation.

PREMIERE MALADE : une fille : WANDA

Chez elle, la maladie débute à 16 ans $\frac{1}{2}$ par une faiblesse des jambes. Elle s'aggrave lentement et progressivement. A 22 ans, la marche est impossible. A 30 ans, il y a une paraplégie spasmodique et

une atrophie des mains avec fibrillations, auxquelles s'ajoute, à 35, une atrophie linguale. La mort ne survient qu'à 43 ans, après 27 ans d'évolution. L'autopsie et l'examen histologique parurent confirmer le diagnostic de S.L.A. (Cf. infra).

2° MALADE, une sœur de la précédente.

Cette sœur aurait eu une affection semblable, ayant débuté vers 17 ans et ayant duré 21 ans.

3° MALADE, un frère

Ce frère, que RUTENIK put examiner lui-même, avait une parésie et des signes pyramidaux (signe de Babinski bilatéral) aux membres inférieurs et une discrète atrophie de la langue.

COMPTE-RENDU de l'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

de WANDA

A l'œil nu, on remarquait nettement une atrophie diffuse mais légère des hémisphères cérébraux, encore plus nette sur les coupes.

Sur les coupes de moëlle, ce qui frappait, c'était la grosseur des cordons postérieurs par rapport aux cordons antéro-latéraux, fortement atrophiés et décolorés. Toutefois, les faisceaux de GOLL étaient plus pâles que ceux de BURDACH.

L'examen microscopique de ces coupes précisait l'importance de l'atrophie des faisceaux pyramidaux croisés et directs, atrophie qui était maxima à la partie haute de la moëlle dorsale, mais qu'on pouvait suivre à travers la moëlle cervicale et le bulbe et qui cessait dans la protubérance.

Les faisceaux cérébelleux latéraux (faisceaux de FLECHSIG et de GOWERS) et les cordons postérieurs s'avéraient eux aussi touchés, mais pas au même point que les faisceaux pyramidaux, les faisceaux cérébelleux de la partie inférieure de la moëlle dorsale jusqu'au bulbe, les faisceaux de GOLL, surtout dans leur partie médiane, des plus basses coupes de la moëlle jusqu'à l'étage cervical.

Au point de vue cellulaire, il y avait une atrophie particulièrement grave des cornes antérieures avec disparition de la plus grande partie des cellules ganglionnaires motrices, mais à dire vrai, l'atteinte cellulaire s'étendait à toute la substance grise, touchant aussi les cornes latérales et même les cornes postérieures, où cependant les lésions se limitaient à quelques granulations lipidiques intracellulaires, alors qu'ailleurs il s'agissait d'une importante sclérose et d'une vacuolisation des cellules restantes.

Dans le bulbe, il y avait une atrophie des pyramides et des noyaux du grand hypoglosse.

La protubérance paraissait normale.

Le cortex était atrophié de façon légère mais diffuse; les lésions prédominaient dans le cortex moteur, où il y avait une raréfaction et une dégénérescence des cellules de BETZ et des cellules ganglionnaires des couches III et V, associées à une prolifération gliale notable.

CAS N° 25

FAMILLE de CURSCHMANN (1939)

En 1939, CURSCHMANN rapportait le cas d'un frère et d'une soeur qu'il considérait comme atteints de S.L.A.

Le frère, avait appris CURSCHMANN, avait eu les mains paralysées et "ballantes" depuis l'âge scolaire et sa maladie avait suivi une évolution analogue à celle de sa soeur : démarche de plus en plus difficile, apparition de "raideur"; mais les troubles bulbaires faisaient défaut et cet homme avait vécu jusqu'à 52 ans et était mort de maladie de coeur.

La soeur racontait que sa maladie avait commencé alors qu'elle n'était qu'une fillette, par une paralysie du quatrième doigt de la main gauche; cette paralysie s'était petit à petit étendue aux deux mains entières, très lentement, en sorte qu'il avait fallu six ans pour que celles-ci fussent complètement impatentes. Toute la vie, la paralysie avait continué de s'étendre avec une extrême lenteur, n'atteignant les membres inférieurs que dans la vieillesse et, quand CURSCHMANN l'examina, cette femme n'était à peu près complètement paralysée que depuis quelques mois et pourtant elle avait 74 ans.

Il existait alors aux membres supérieurs une importante paralysie flasque à prédominance distale, avec une amyotrophie et quelques

rars fasciculations. Aux membres inférieurs, il y avait une paralysie presque complète avec une amyotrophie diffuse, avec des crampes des mollets et avec une contracture certaine. Le syndrome pyramidal ne pouvait faire de doute : réflexes tendineux exagérés aux quatre membres et signe de Babinski bilatéral.

Il n'y avait pas de troubles sensitifs. Les nerfs craniens étaient tous normaux.

Mais il existait aussi des troubles sphinctériens (à type d'incontinence surtout) que l'auteur attribue à la parésie des muscles pelviens, mais auxquels un gros kyste de l'ovaire n'était peut-être pas étranger.

Le malade mourut peu après de broncho-pneumonie de decubitus et d'infection urinaire.

L'autopsie révéla un fait surprenant : l'intégrité des voies pyramidales, comme d'ailleurs de tous les faisceaux du cordon antéro-latéral, où aucune coloration ne peut mettre en évidence la moindre altération. Seules étaient atteintes les cornes et les racines antérieures.

Dans les cornes antérieures, raréfaction et grosses altérations dégénératives des cellules, à tous les étages de la moëlle, mais plus encore à l'étage lombaire, avec à ce niveau quelques petites altérations vasculaires (épaississement de la paroi des artérioles) et quelques petits infiltrats cellulaires isolés.

Le cortex cérébral était macroscopiquement atrophié, mais aucun examen histologique n'en fut pratiqué.

Malgré ces constatations, l'auteur maintint son diagnostic de S.L.A., arguant que, dans cette affection, les lésions des faisceaux pyramidaux peuvent manquer.

Parmi les autres membres de la famille, une sœur, les parents et les grands parents étaient indemnes et l'on ne connaissait pas d'autres cas analogues.

Cette amyotrophie familiale, à début dans l'enfance et dont l'évolution s'échelonne sur plusieurs dizaines d'années sans qu'apparaisse le moindre signe bulbaire, mais seulement un syndrome pyramidal, sans atteinte anatomique des faisceaux pyramidaux au moins dans la moëlle (car l'atrophie macroscopique du cortex fait penser qu'il devait y avoir une atteinte des cellules de l'aïre motrice) a été considérée non seulement par CURSCHMANN, mais aussi par VAN BOGAERT comme une véritable S.L.A. familiale.

En 1925, dans son étude sur la S.L.A. et la Paralyse bulbaire progressive chez l'enfant, VAN BOGAERT avait rapporté un cas de paralyse bulbaire pure infantile. En 1948, à l'occasion d'un rapport sur les hérédito-ataxies par dégénérescence spinoponto-cérébelleuse, il signalait que, par la suite, un frère de son malade avait eu une forme amyotrophique de paraplégie spasmodique infantile avec syndrome bulbaire dont il avait pu faire la vérification anatomique.

1° - Le malade de 1925 : A. GERB avait commencé, vers l'âge de 7 ans, à présenter des troubles de la phonation, voix nasonnée et à peu près inintelligible; 7 mois plus tard s'étaient constituées une amyotrophie avec fibrillations des muscles péri bucaux, une amyotrophie et une parésie avec fibrillations de la moitié droite de la langue, une parésie bilatérale du voile.

Mais à cette paralyse labio-glosso-laryngée, qui continuait de s'aggraver, s'ajoutaient des atteintes nucléaires motrices plus haut situées :

- parésie des muscles masticateurs,
- ophtalmoplégies :
 - atteinte du VI droit, puis du VI gauche,
 - atteinte partielle du III, ptosis bilatéral,
 - et même ultérieurement abolition du réflexe photomoteur droit.

Il y avait aussi une hypoesthésie cornéenne bilatérale.

L'évolution, lentement progressive, dura 12 mois et demi, sans que se produisissent d'amyotrophie des membres, ni de signes pyramidaux.

Le L.C.R. était normal.

L'enfant mourut de broncho-pneumonie. L'autopsie ne fut pas possible.

2° - Le malade de 1948

Vingt-trois ans plus tard, VAN BOGHERT écrivait dans le rapport cité plus haut : "Le frère puîné de notre malade (A.GERB.) a commencé, à l'âge de 12 ans, une affection progressive se présentant comme une paraplégie spastique et se compliquant finalement, en 1941, d'une amyotrophie spinale. Le vérification montre ici un aspect anatomique se rapprochant de l'hérédo-ataxie avec, en plus, une atrophie grossière des cornes antérieures et une paralysie bulbaire classique". La durée d'évolution n'est pas indiquée.

3° - La fratrie se composait de quatre enfants :

- les deux malades,
- et les deux frères aînés bien portants.

Les parents étaient bien portants; on vérifie leur B.W. car le grand-père passait pour être mort de tabès.

L'intérêt de ce cas réside dans l'association familiale,

- d'un cas de syndrome spastico-amyotrophique à terminaison bulbaire, semblable à la plupart des cas précédents,
- et d'un cas de paralysie bulbaire pure.

Cette souche se présente ainsi comme une forme de transition entre les souches paraplégiques et les souches bulbaires que nous allons voir bientôt et apporte la preuve de leur association possible dans la même famille.

Il nous reste à signaler encore quelques familles, citées par certains auteurs et dont nous n'avons pu consulter l'observation dans le texte original.

CAS N° 27

FAMILLE de DAVIDENKOFF

BOUDIN et BARBIZET citent un cas de DAVIDENKOFF, qu'ils considèrent comme fort discutable. Il s'agirait de deux enfants atteints de S.L.A. dans une fratrie de dix-neuf.

CAS DIVERS

Ce sont encore BOUDIN et BARBIZET qui citent pour les éliminer les cas de MOCCHAUS et de NOGALES, "où, disent-ils, le diagnostic évoqué de S.L.A. familiale pouvait prêter à discussion avec d'autres affections héréditaires ou inflammatoires du système nerveux."

BUSCHER écrit que des formes familiales et juvéniles de S.L.A. auraient été observées par FLETSCHER et BATTEN et par B. BONNEIX, mais BUSCHER n'avait pu consulter les documents originaux.

Enfin, nous pensons qu'il est hors du sujet de rechercher et d'analyser toutes les observations familiales d'amyotrophie spinale progressive et de poliomyélite antérieure chronique chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte. Si quelques unes se sont glissées dans notre étude, c'est que divers auteurs les ont incluses dans le cadre de la S.L.A. ou ont discuté de leur appartenance à celle-ci. BUSCHER cite, à ce propos, des cas de WERNIG et d'HOFFMANN (mais il s'agit ici de la maladie de WERNIG-HOFFMANN, dont ce sont les cas princeps) et des cas de BRASE, de BROWNIG (deux sœurs et leur on - sine), de SENATOR, de REEVOR, de NYLANDER - (une mère et sa fille)

LES FORMES JUVENILES DE LA PARALYSIE BULBAIRE PROGRESSIVE

Chez l'adulte, rappelons-le, il est souvent admis de considérer la paralysie bulbaire progressive comme une forme partielle de la S.L.A., dont la brève durée d'évolution ne laisserait pas au processus le temps de gagner la moëlle. Le syndrome bulbaire y est identique à celui des S.L.A. complètes; sa durée d'évolution est la même. Ces formes pures (Maladie de DUCHENNE proprement dite) restent exceptionnelles. On n'en connaît qu'un cas familial, celui de LOVELL. La famille P. de KURLAND et MULDER semble associer, dans la même lignée, paralysie bulbaire pure et S.L.A. à début bulbaire, ce qui serait la preuve de l'identité des deux maladies, si les différents cas de cette souche étaient mieux connus et si l'on savait avec certitude leurs tableaux cliniques.

Chez l'enfant et l'adolescent, il est logique de faire suivre la revue des observations rapportées sous le nom de S.L.A. de celles qui l'ont été sous celui de Paralysie bulbaire progressive infantile. De ces observations, on ne compte guère qu'une dizaine, dont quatre sont familiales.

I.- LES CAS SPORADIQUES

VAN BOGAERT, dans une étude déjà citée sur la S.L.A. de l'enfant, publiée en 1925, a fait une revue de ces cas.

- Dans le cas de HOFFMANN (1891), il s'agissait d'un enfant de 11 ans, atteint d'une paralysie labio-glosso-laryngée, d'abord isolée puis associée à une atrophie des muscles de la nuque et des sterno-cleido-mastoïdiens et à des mouvements choréiformes; ces paralysies étaient apparues après une diphtérie et avaient d'abord été considérées comme diphtériques, mais les troubles s'étaient aggravés et l'enfant était mort après un an d'évolution dans un tableau d'inanition.

- Dans le cas de THOMPSON (1891), l'enfant, âgé de deux ans, avait aussi une paralysie bilatérale du VI.

- Dans celui de REMACK (1892), c'était un enfant de 12 ans. L'atteinte s'étendait aux muscles masticateurs; l'évolution avait été mortelle en neuf mois.

- Le cas de TROMNER (1905) était comparable : paralysie labio-glosso-laryngée avec atteinte des masticateurs; évolution mortelle en trois ans; mort à 13 ans.

- Le cas de FILATON concernant un enfant de 11 ans, qui avait aussi une contracture et une rigidité des membres.

Tous ces cas sont cités par VAN BOGAERT, qui ajoutait un cas personnel, qui s'avéra plus tard être familial et que nous avons vu avec la souche N°25.

- Depuis ont été publiés les cas de GIUNTINI,

- et de GLOWA, ce dernier avec contrôle anatomique.

II.- LES CAS FAMILIAUX

CAS N°1

FAMILLE de FAZIO (1892)

FAZIO a publié, en 1892, l'observation d'un enfant de quatre ans, porteur d'une paralysie faciale bilatérale, touchant même les branches supérieures, d'une parésie de la langue, de troubles de la déglutition, de la phonation et de la respiration, d'une paralysie des cordes vocales. Les premiers troubles étaient apparus à l'âge de cinq mois.

La mère, âgée de 22 ans, avait aussi une paralysie bulbeaire progressive avec atteinte du facial supérieur; l'âge de début n'est pas mentionné.

CAS N° 2

FAMILLE de LONDE (1893)

L'année d'après, LONDE rapportait le cas de deux frères.

L'aîné avait six ans. Progressivement, s'était constitué un tableau associant une paralysie faciale double avec secousses fibrillaires, une atrophie linguale, des troubles de la déglutition, de la phonation et de la respiration; il y avait aussi des paralysies des masticateurs et un prognatisme, ainsi qu'une légère parésie et amyotrophie du cou.

Le cadet, 5 ans, présentait un syndrome analogue, dont le premier signe avait été la parésie du facial supérieur gauche. En plus, il avait une hypoesthésie cornéenne et une hypoesthésie du voile et de la paroi postérieure du pharynx.

CAS N° 3

FAMILLE de MARINESCO et PAULIAN (1922)

L'observation de MARINESCO, reprise par PAULIAN, dans sa thèse consacrée à la paralysie bulbaire infantile, concerne deux frère et sœur. Pas plus que les deux précédentes, elle ne comporte de vérification anatomique.

Chez le frère, l'aîné, la maladie avait débuté entre 10 et 12 ans par une gêne de la parole, de la mastication et de la déglutition, ainsi que de l'occlusion des yeux. Bientôt, la fermeture de la bouche resta incomplète. A 20 ans, il présentait :

- une diplégie faciale complète, touchant aussi bien le facial supérieur que l'inférieur,
- une paralysie des masticateurs avec fibrillations des masseters et des temporeux,
- une paralysie des IX^e, X^e et XI^e (bulbaire) paires crâniennes,
- une amyotrophie des sterno-cleido-mastoïdiens et une paralysie des muscles de la nuque.

- Il n'y avait pas d'atteinte de la langue, ni de troubles de la sensibilité,
- Il existait, en outre, d'importantes dystrophies de la face : prognatisme, implantation vicieuse des dents, déformation ogivale de la voûte palatine.

La sœur, âgée de 12 ans, avait été hospitalisée en même temps que son frère pour syndrome analogue. Le début se situait vers 8 ans.

Tous deux avaient également des troubles du sommeil :
" une tendance irrésistible à s'endormir ".

CAS N° 4

FAMILLE de VAN BOGAERT (1925-1942)

Cette observation, relatée sous le N°26, associe dans la même lignée un cas de paralysie bulbaire et un cas de paraplégie spasmodique à forme amyotrophique, terminé par un syndrome bulbaire. Âgés de début respectifs de 7 et 12 ans et durée respective de une et, semble-t-il, quelques années.

Le cas de paralysie bulbaire comportait des ophtalmoplégies et une hypoesthésie cornéenne.

III.- VALEUR DE CES OBSERVATIONS et SIGNIFICATION DE CES SYNDROMES

La valeur de ces observations est très inégale. La plupart sont incomplètes.

Les faits décrits semblent assez différents. Certains cas pourraient être des myopathies de la face et de la nuque. D'autres sont sûrement des atteintes nucléaires, mais celles-ci débordent largement le bulbe et la partie inférieure de la protubérance, comportent

une atteinte des branches supérieures du facial, des optalmoplégies, des paralysies des masticateurs et même des troubles sensitifs dans le domaine du trijumeau.

De ces anomalies, et en particulier de la participation du facial supérieur, ainsi que de la fréquence du caractère familial, MARINESCO et PAULIAN ont voulu faire les caractéristiques de la Paralysie bulbeaire infantile, qu'ils considèrent comme une entité propre et familiale, dont les cas sporadiques ne seraient que des cas familiaux dissimulés. C'est cette entité qu'on a parfois dénommée "Paralysie bulbeaire progressive infantile de LONDE".

Pour VAN BOGAERT, la plupart de ces cas entreraient dans le cadre de la S.L.A. infantile, dont l'existence est en discussion dans ce chapitre.

C'est cette discussion que nous allons aborder maintenant.

Mais, avant de le faire, nous voudrions souligner à nouveau que, si nous avons relaté ces observations familiales si différentes et de valeur si inégale, c'est qu'elles ont été, à un moment ou à un autre, lors de leur publication, ou lors de revues générales, considérées comme des S.L.A.

TABLEAU N° 6

SYNDROMES FAMILIAUX JUVENILES DECRITS SOUS LE NOM DE S.L.A.

ou CONSIDERES COMME TELS ULTERIEUREMENT

LEGENDE

Mode de classification :

- I.- = Cas éliminé
 II.- = Cas ne ressemblant que de loin à la S.L.A.
 - soit qu'il existe des syndromes aberrants = II-a
 - soit qu'il manque le syndrome bulbaire = II-b (avec ou sans signes aberrants)
 III.- = Cas ressemblant de très près à la S.L.A. et réalisant un ensemble anatomo-clinique comparable

Signification de : /20 = supérieur à 20 ans
 V = vivant

c = consanguinité des ascendants

Classi- fica- tion	N° d'ob- serva- tion	Auteur	Nombre de malades			Age de:		Durée	Hérédité		Nbre d' auto- psies	Symptomes aberrants
			M	F	T	Début	Décès		Rec.	Dom		
III	1	SEELIGMULLER		●	4	9m	V	/10	+ c		0	0
II-b	2	GEE	2	1	3	17	V	/37	?	?	0	0
II-a	3	HOFFMANN			6	5 à 10	40?	/24	+		0	Débil., mvt. choréiq.
à part	4	HIGIER	0	4	4	15 ?	V	?	+ c		0	0
II-a	5	MASS	1	1	2	12	31	19	+		2	pieds creux
II-b	6	ORMEROD	3	0	3	5	V	/23	+		0	nystagmus
I	7	TESTI	2	0	2	7 ?	15	6 à 8 ?	+		0	tremb., "pellagre"
II-b	8	HOLMES	0	2	2	2	V	/13	+		0	0
II-b	9	JENDRASSIK-I			5	12	38	26	+		1	tremb. nystag. scol.
II-b	10	JENDRASSIK-II	2	0	2	?	?	?	+		0	tremb. def. pds. scol.
II-a	11	KUHN			2	4 ?	V	?	?	?	0	varus équins
I	12	FUCHS	2	0	2		V	?		+		0
II-a	13	BRUNS	0	2	2	17	V	/10	+		0	débilité
?	14	STRUMPELL	1	1	2	?	?	?	+		?	?
II-b	15	BREMER	9	2	11	20 ?	V	/30		+	0	atroph. opt. strab.
II-a	16	SCHAFER	2	0	2	3	V	/34	+ C		1	varus. eq., nystag.
et (et décès per maladie intercurrente)												
I	17	KALINOWSKY	0	3	3	18	V	/6		+	0	débilité
III	18	KREYENBERG	1	2	3	14	23	14	+		2	0
II-a	19	MUNCH-PETERS-I	0	3	3	8 ?	V	15	+		0	def. pieds, genoux, deb.
II-b	20	MUNCH-PETERS-II	1	1	2	16	V	/14	+		0	def. pieds, débilité
III	21	SANO	2	2	4	5	V	/7	+		0	0
II-a	22	PAMBOUKIS	2	0	2	5	V	/11	+		0	nystagmus. débilité
III	23	SALUS	0	3	3	20	V	/20	+		0	0
III	24	RUTNIK	1	2	3	17	40	23	+		1	0
I	25	CURSCHMANN	1	1	2	10 ?	63	53	+		1	0
II-a	26	VAN BOGAERT	2	0	2	10	1 ?	q. q.	+		1	ophtalmoplégia
?	27	DAWIDENKOFF			2	?	?	?	+		?	?

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
PUBLISHED BY THE INSTITUTE
41, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1
1900

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
PUBLISHED BY THE INSTITUTE
41, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1
1900

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
PUBLISHED BY THE INSTITUTE
41, BEDFORD SQUARE, LONDON, W.C.1
1900

DEUXIEME PARTIE

Chapitre Deuxième

ETUDE CRITIQUE DES OBSERVATIONS PUBLIEES
SOUS LE NOM DE S.L.A. FAMILIALES JUVENILES

Un élément frappe d'emblée, avant toute analyse précise des vingt-sept observations concernant des enfants, des adolescents ou des adultes très jeunes et publiées sous le nom de S.L.A. ou considérées ultérieurement comme telle lors de diverses revues consacrées aux formes familiales de cette affection; cet élément, c'est la longueur de l'évolution.

Pour ces observations considérées dans leur ensemble, la durée d'évolution est en moyenne d'au moins vingt ans, avec des durées extrêmes, allant de quelques années à 53 ans. Une seule observation indique une durée à coup sûr inférieure à 10 ans, celle de VAN BOGAERT (N°26); deux autres indiquent une durée au moins égale à 6 ou 7 ans, celles de KALINOWSKY (N°17) et de SANO (N°24), les malades étant toujours en vie et l'un d'eux au moins ayant évolué pendant ce temps. Toutes les autres observations indiquent des durées égales ou supérieures à 10 ans, à l'exception de quatre d'entre elles où cette durée ne peut être évaluée.

Ces durées d'évolution ont été calculées autrement que pour l'adulte dans la plupart des cas :

En effet, dans cinq observations seulement, un ou plusieurs malades sont morts de l'affection étudiée; dans ces seuls cas, nous avons fait comme pour l'adulte et choisi pour durée moyenne, soit la moyenne des durées réelles, soit, quand un seul malade était décédé, la durée réelle chez celui-ci. Pour ces cinq cas, la durée moyenne est de 27 ans.

Dans tous les autres cas, les malades sont encore vivants lors de la publication; nous avons alors choisi pour notre calcul la plus longue évolution. Pour l'ensemble des cas, la durée est en moyenne d'au moins vingt ans.

Un second élément frappe aussi, les cas familiaux sont la grande majorité parmi les syndromes décrits sous le nom de S.L.A. de l'enfant, à l'inverse de ce qui se passe chez l'adulte. On compte, en effet :

- 27 observations familiales contre 11 sporadiques;
- 81 malades atteints de forme familiale contre 11 atteints de forme sporadique, soit 88 % de formes familiales.

Mais s'agit-il bien dans tous ces cas de la même affection ? Et si oui, s'agit-il bien de la S.L.A. ?

En ce qui concerne les formes sporadiques, nous avons déjà vu qu'il s'agissait d'observations dispersées et très souvent anciennes et incomplètes, qui ne permettent pas d'établir la réalité de la S.L.A. sporadique chez l'enfant.

En ce qui concerne les formes familiales, nous allons essayer de voir ce qu'il en est, en continuant la discussion des cas publiés et en abordant l'analyse des observations.

I.- ANALYSE DES OBSERVATIONS

Parmi les 27 observations de cas familiaux, nous distinguerons trois groupes :

- les cas qui doivent être éliminés d'emblée,
- les cas qui s'éloignent considérablement de la symptomatologie habituelle et caractéristique de la S.L.A.,
- les cas dont le tableau anatomo-clinique réalise bien un syndrome de S.L.A.

1° - Quelques cas doivent être éliminés d'emblée. Ce sont :

- le cas N°7 (TESTI) qui devait être une pellagre ou une porphyrie héréditaire;
- le cas N°17 (KALINOWSKY), qui concerne manifestement une dystrophie musculaire;

- Le cas N°12 (FUCHS) qui concerne une amyotrophie spinale isolée, dont l'un des malades est un adulte et l'autre un adolescent, cas qui rentre peut-être dans le cadre de la S.L.A. familiale de l'adulte, au titre de l'amyotrophie spinale progressive considérée comme forme partielle de la S.L.A., mais qui sort complètement du cadre de la S.L.A. de l'enfant;
- le cas de CURSCHMANN, qui se présente aussi, cliniquement et anatomiquement comme une amyotrophie spinale progressive, mais débutant cette fois franchement dans l'enfance.

2° - La plupart des cas s'éloignent considérablement de la symptomatologie habituelle et caractéristique de la S.L.A.

- soit qu'ils comportent en plus des trois syndromes amyotrophique, pyramidal et bulbaire des signes aberrants,
 - soit qu'il y manque le syndrome bulbaire et que l'affection se présente comme une paraplégie spasmodique, compliquée en cours d'évolution par des amyotrophies des membres et associée ou non à des signes aberrants.
- a.- Rentre dans le premier sous groupe les cas N° :
- 3 : débilité, mouvements choréiques,
 - 5 : pieds creux,
 - 11 : pieds varus équin,
 - 13 : débilité,
 - 16 : nystagmus, pieds varus équin,
 - 19 : débilité, déformation des pieds, genu valgum,
 - 22 : débilité, nystagmus,
 - 26 : ophtalmoplégies.

b.- Rentrent dans le second sous-groupe,

= sans avoir de signes aberrants, les cas N° :

- 2 et 8

= en ayant en plus des signes aberrants, les cas N° :

- 6 : nystagmus,

- 9 : nystagmus, tremblement et scoliose,

- 10 : tremblement, scoliose et déformation des pieds,

- 15 : atrophie optique,

- 20 : débilité et déformation des pieds,

Certes, tous ces signes aberrants ont été observés au cours de S.L.A. de l'adulte, non familiales, mais seulement de façon tout à fait exceptionnelle; certes, le syndrome bulbaire peut faire défaut au début de l'évolution d'une S.L.A., mais il serait bien étonnant qu'il fit encore défaut après une évolution de quinze, vingt ou trente ans, comme c'est le cas ici, alors que chez l'adulte on ne connaît que de rarissimes exceptions à la règle de l'évolution fatale en quelques années.

C'est pourquoi tous ces cas, dont les anomalies ne sont pas, en elles-mêmes, absolument incompatibles avec le diagnostic de S.L.A. paraissent dès maintenant tout à fait suspect, du seul point de vue clinique, du fait de la constance d'une évolution de très longue durée, non forcément fatale, et de l'association du syndrome à des signes aberrants.

Du point de vue anatomique, nous ne pouvons nous appuyer que sur quatre autopsies.

Chez les deux malades de MASS (N°5), les constatations furent les mêmes : atrophie des cornes antérieures de la moëlle et dégénérescence de tout le cordon antéro-latéral de chaque côté, touchant de façon particulièrement nette les faisceaux pyramidaux mais aussi les faisceaux cérébelleux. En outre, il y avait une atrophie macroscopique du cortex cérébelleux, qui ne fut pas examiné histologiquement.

Chez le malade de SCHAFER (N°16), les cornes antérieures étaient intactes; seuls étaient atrophiés les faisceaux pyramidaux croisés, ainsi que les faisceaux de GOLL; cette atteinte cessait au-dessus de la partie haute de la moëlle dorsale. Il y avait aussi une dégénérescence des cellules pyramidales du cortex moteur.

Dans le premier cas de JENDRASSIK (N°9) également, les cornes antérieures étaient intactes et il n'y avait qu'une dégénérescence des faisceaux pyramidaux et, à un moindre degré, des faisceaux de GOLL.

Là encore, nous constatons des anomalies : absence d'atrophie des cornes antérieures et pourtant, dans le cas N°9, il y avait un syndrome amyotrophique, atteinte des voies cérébelleuses ou des faisceaux de GOLL, atteinte du cortex cérébelleux. De ces anomalies, certaines au moins sont possibles dans les pièces anatomiques de S.L.A., mais elles n'y sont pas fréquentes, alors qu'ici, elles paraissent la règle.

3° - Un petit nombre de cas seulement réalise un syndrome anatomo-clinique de S.L.A., avec :

- cliniquement, un syndrome pyramidal bilatéral, des amyotrophies des membres et un syndrome bulbaire, responsable de la mort des trois malades décédés, à l'exclusion de tout symptôme aberrant;
- anatomiquement, une dégénérescence des faisceaux pyramidaux et des cellules pyramidales des couches III et V du cortex moteur de la frontale ascendante et du cortex préfrontal et une dégénérescence des cellules des antérieures de la moëlle et d'un ou plusieurs noyaux moteurs des nerfs bulbaires ou protubérantiels.

Ce sont les cas N°1 (SEELIGMULLER), 18 (KREYENBERG), 21 (SANO), 23 (SALUS) et 24 (RUTENIK), dont deux comportent une vérification anatomique, les numéros 18 (deux malades de KREYENBERG) et 24 (un malade de RUTENIK).

Mais, même dans ces cas, des anomalies se remarquent, anomalies d'évolution et anomalies anatomiques.

- Dans quatre de ces cinq cas, la durée d'évolution dépasse 10 ans; décès après 14 ans dans le cas de KREYENBERG, après 23 ans dans le cas de RUTENIK; malades en vie après 10 ans dans le cas de SEELIGMULIER, après 20 ans dans celui de SALUS. Dans le cas de SANO, l'évolution dureit déjà depuis sept ans chez l'ainé des malades. La durée d'évolution est en moyenne d'au moins 15 ans, et c'est là un fait d'autant plus remarquable que, chez l'adulte, les formes sporadiques prolongées au-delà de 10 ans sont rares : SOUQUES, en 1925, n'en relevait que trois cas authentiques; quant au cas célèbre de SOUQUES, anatomiquement vérifié, ayant évolué 26 ans, il est resté unique.

- Les anomalies anatomiques, observées dans les autopsies de KREYENBERG et dans celle de RUTENIK, résident dans :

- la dégénérescence cellulaire des cornes postérieures, (et, pour deux cas seulement, des cornes latérales);
- la dégénérescence des faisceaux cérébelleux de FLECHSIG et de GOWERS;
- la dégénérescence des faisceaux de GOLL;
- l'extension des lésions de dégénérescence de cellules du cortex moteur à la presque totalité du cortex cérébral.

Il s'agissait de lésions un peu moins profondes que celles des cornes antérieures et des faisceaux pyramidaux et sans traduction clinique, mais qui n'en étaient pas moins incontestables. Or, si ces lésions supplémentaires, touchant des systèmes étrangers à la voie motrice principale, peuvent s'observer dans la S.L.A. de l'adulte, elles y restent assez rares, alors qu'ici elles apparaissent comme la règle.

Ainsi donc, alors que chez l'adulte les formes familiales de la S.L.A. sont l'exception et sont en tout point superposables aux formes sporadiques, caractère familial excepté, chez l'enfant, les syndromes les plus purs décrits sous le nom de S.L.A. sont en règle familiaux et présentent en règle et à la fois deux caractères qui sont l'exception chez l'adulte :

- 1° - une évolution très prolongée,

- 2° - une extension des lésions dégénératives à des systèmes neuroniques étrangers à la voie motrice principale, essentiellement aux faisceaux cérébelleux et au faisceau de GOLL, c'est-à-dire aux voies de la sensibilité proprioceptive inconsciente et consciente.

A ces deux anomalies majeures, nous en ajouterons deux autres de moindre importance :

- 1° - L'importance du syndrome pyramidal,

- qui est absolument constant et évident, avec, non seulement une exagération des réflexes, mais aussi dans tous les cas un signe de Babinski bilatéral et une forte contracture,
- qui est toujours le premier signe,
- et qui peut exister à l'état isolé chez d'autres membres de la fratrie (une sœur dans le cas de SALUS; un frère dans celui de .UTENIK),

à l'inverse de ce qui se passe chez l'adulte;

- 2° - l'hérédité recessive des formes familiales, où tous les malades appartiennent à une même fratrie et ont des ascendants indemnes,

à l'inverse de ce qui se passe chez l'adulte où les formes familiales sont dominantes.

II.- REGROUPEMENT DES OBSERVATIONS

des DEUX DERNIERS GROUPES

(A) Ces caractères très particuliers et quasi-constants de ceux des syndromes décrits ou relatés sous le nom de S.M.A. juvéniles, qui réalisent bien un ensemble anatomo-clinique de Maladie de CHARCOT, ne peuvent suffire à eux seuls à faire rejeter le diagnostic de cette maladie, qui n'est jusqu'à présent qu'une entité anatomo-clinique. Ils font seulement planer un doute sur la réalité de ce diagnostic.

Mais leur valeur pour le diagnostic différentiel de la S.L.A. augmente du fait qu'ils se retrouvent avec la même régularité dans les observations du deuxième groupe, c'est-à-dire les observations où manquait le syndrome bulbaire ou celles qui comportaient des signes éberrants.

(B)

Dans les observations du deuxième groupe :

- la durée d'évolution est toujours supérieure à 10 ans et est en moyenne d'au moins vingt ans.
- dans les quelques cas autopsiés, on trouve, soit l'atteinte du faisceau de GOLL (N°9 et 16), soit celle des faisceaux cérébelleux et même du cortex cérébelleux (N°5) et dans deux cas sur trois les cornes antérieures étaient intactes;
- dans tous les cas, on retrouve l'importance et la précession du syndrome pyramidal et la possibilité de rencontrer dans les fratries des paraplégies spasmodiques pures, sans amyotrophie;
- enfin, l'hérédité est toujours récessive, sauf dans le cas N°15 (BREMER) et peut-être dans le cas N° 2 (GEE); quelquefois, on retrouve la notation d'une consanguinité des ascendants.

Or ces observations du deuxième groupe sont encore plus douteuses du fait de l'absence de la paralysie labio-glossolaryngée malgré une très longue évolution et surtout du fait de la présence de signes éberrants particulièrement fréquents.

(C)

En fin de compte, presque tous les syndromes juvéniles décrits ou relatés sous le nom de S.L.A. de l'enfant diffèrent profondément des S.L.A. observées chez l'adulte par quelques caractères très particuliers, où dominent :

- 1° - La longueur de l'évolution,
- 2° - La prépondérance du syndrome pyramidal, sous forme d'une paraplégie spasmodique autour de laquelle viennent se grouper secondairement et de

manière inconstante l'amyotrophie des membres et en dernier lieu la paralysie latéo-glossolaryngée;

3° - la présence fréquente de signes cliniques étonnants, déformations des pieds, scoliose, nystagmus, tremblement, mouvements choréiques, débilité mentale.

4° - l'atteinte anatomique presque constante de systèmes étrangers à la voie motrice principale et l'inconstance de l'atteinte du neurone moteur périphérique.

III.- LA PLUPART des SYNDROMES

DECRIITS SOUS le NOM de S.L.A. JUVENILE

sont des HEREDO-DEGENERATIONS SPINO-CEREBELLEUSES

(A) Alors que l'ensemble des syndromes juvéniles décrits sous le nom de S.L.A., ou bien ultérieurement ainsi dénommés, apparaît de prime abord très différent de l'ensemble des formes de l'adulte par la durée de l'évolution, l'analyse plus précise d'une symptomatologie et d'une anatomie pathologique apparemment assez semblables dans l'un et l'autre groupes révèle, au contraire, des oppositions profondes.

En revanche, elle met en lumière une ressemblance certaine et très précise entre ces prétendues S.L.A. familiales juvéniles et certains aspects des hérédodégénération spino-cérébelleuses du type Paraplégie spasmodique familiale de STRUMPELL-LORRAIN et tout particulièrement de ses formes amyotrophiques, qui possèdent les mêmes caractéristiques, que nous venons de grouper sous quatre chefs.

Et nous arrivons naturellement à la conclusion que, par leurs caractères étiologiques, cliniques, évolutifs et anatomiques, la plupart des syndromes dénommés S.L.A. chez l'enfant et qui sont presque toujours familiaux, s'opposent point par point, sous les dehors d'une ressemblance superficielle, à la S.L.A. telle qu'on l'observe chez l'adulte, et se superposent point par point aux formes amyotrophiques de la Paraplégie spasmodique familiale.

(B)

La Paraplégie spasmodique familiale de STRUMPELL-LORRAIN ou Hérédo-dégénération spastique des auteurs allemands est une affection héréditaire, le plus souvent récessive, débutant dans l'enfance ou l'adolescence, consistant essentiellement en une dégénérescence des voies pyramidales et se traduisant cliniquement par un syndrome pyramidal bilatéral et anatomiquement par une atrophie des faisceaux pyramidaux. Elle n'est, elle aussi, qu'une entité anatomo-clinique, dont la cause profonde reste ignorée, et non pas une entité morbide bien définie.

La première observation est de STRUMPELL (1880), qui reprit plus tard (1893) la description de la maladie à la suite de la publication d'autres cas. LORRAIN, dans sa thèse (1898), en comptait 17 cas, dont quelques-uns n'étaient pas purs et ajoutaient des symptômes accessoires au syndrome pyramidal. On en rapporta de plus en plus complexes et RHEIN (1910) signalait déjà des formes ressemblant à la S.L.A., formes avec atrophies musculaires et formes avec paralysie bulbaire. Des formes de transition avec de nombreuses hérédo-dégénération ont été décrites, comportent nystagmus, troubles cérébelleux, scoliose, déformations des pieds, troubles psychiques.

Les autopsies restent rares : VAN GEHUCHTEN (1920) n'en trouvait que six : "dans ces six cas, les lésions sont assez constantes - écrivait-il - : sclérose pyramidale, sclérose du faisceau de GOLL, sclérose inconstante des faisceaux cérébelleux directs". C'est, l'atteinte de la corne antérieure en moins, ce que l'on a vu dans les syndromes dénommés S.L.A. familiales juvéniles, qui se présentent comme des paraplégies spasmodiques familiales compliquées en cours d'évolution d'une amyotrophie des membres et parfois d'une paralysie labio-glosso-laryngée, traduisant l'extension du processus dégénératif du neurone moteur central au neurone moteur périphérique.

(C)

L'identité des syndromes désignés sous le nom de S.L.A. familiale chez l'enfant et de la Maladie de STRUMPELL-LORRAIN a déjà été soutenue, notamment par MARINESCO, qui essayait de regrouper les maladies dégénératives familiales de la moëlle. Ce groupe, écrivait-il en 1934, "comprend la paraplégie spasmodique familiale, la maladie de FRIEDREICH, l'hérédo-ataxie cérébelleuse, la maladie de ROUSSY-LEVY, et toute la série de types cliniques intermédiaires, caractérisés par des signes pyramidaux, cérébelleux et

tropho-sensitifs, associés ou non à des signes encéphaliques. Il faut y ajouter les cas "sclérose latérale amyotrophique familiale" signalés par STRUMPELL, SEELIGMULLER, BROWN, FEARNSIDES, etc ." Ce vaste groupe n'est, somme toute, que l'hérédo-dégénération spino-cérébelleuse, dans laquelle MOLLARET inclut, lui aussi, paraplégie spasmodique familiale et dystosie préflexique héréditaire.

(D) Pourtant, six des souches infantiles, que nous avons épousées en revue, étaient en 1948 considérées par VAN BOGAERT (Rapport sur les hérédo-staxies par dégénérescence spino-ponto-cérébelleuses : Essai de systématique) comme les seuls cas de S.L.A. familiale qu'il considérât comme authentiques.

C'étaient les cas de :

MAAS (N°5)

KALINOWSKY (N°17)

KREYENBERG (N°18)

PAMBOUKIS (N°22)

RUTENIK (N°24)

et CURSCHMANN (N°25)

Mais VAN BOGAERT minimisait vite la portée de cette affirmation en précisant sa pensée; il écrivait, parlant spécialement du cas de KREYENBERG : " ... ces cas se trouvaient à mi-chemin entre la pseudo-sclérose spastique de JAKOB et la paralysie spinale spastique" et encore, parlant des six cas : "dans ces S.L.A. si atypiques par leur caractère familial et leur évolution très prolongée ... la dégénérescence de tout le cordon fondamental antéro-latéral (et non seulement les voies pyramidales croisées qui ne sont pas nécessairement plus gravement atteintes que les autres) s'étend aux fibres spino-cérébelleuses et rejoint ainsi ce que l'on a décrit dans certains cas récents d'hérédo-dégénération se présentant comme une S.L.A. infantile ...; on y découvre des lésions cellulaires bien en dehors des localisations grises classiques de la S.L.A. : dans les noyaux sensitifs, dans la substance noire et dans l'écorce en dehors de la zone motrice."

Et VAN BOGAERT établissait des rapports étroits entre la S.L.A. et la paraplégie spasmodique familiale, mais si de cette dernière il rapprochait ainsi les formes infantiles et familiales, il avait le tort, pensons-nous, d'en rapprocher aussi les formes sporadiques de l'adulte, dont il supposait que c'était la brièveté d'évolution qui empêchait l'atteinte d'autres systèmes neuroniques, comme dans les formes supposées de l'enfant. Il arrivait à considérer comme hérédodégénération, non seulement les formes familiales et infantiles (ou supposées telles) mais aussi les S.L.A. sporadiques de l'adulte.

Nous pensons que l'assimilation n'est valable que pour le groupe d'observations réunies sous le nom de S.L.A. de l'enfant, observations qui, on l'a vu, diffèrent si profondément de la S.L.A. de l'adulte, sporadique ou familiale, qu'il nous semble illégitime de les faire entrer dans le même cadre nosographique, à savoir celui de la Maladie de CHARCOT.

IV.- LE CAS DE QUELQUES OBSERVATIONS

LAISSEES DE COTE et DES PARALYSIES BULBAIRES PROGRESSIVES DE L'ENFANT

Mais sans aller aussi loin que VAN BOGAERT, qui cherche à regrouper toutes maladies systématisées du système nerveux, il est bien certain que certaines formes de transition invitent à franchir les limites d'un cadre nosologique déjà aussi vaste que celui de l'hérédodégénération spino-cérébelleuse, pour réunir dans un ensemble plus vaste toutes les hérédodégénération de l'enfance et de l'adolescence.

C'est ainsi que le cas de HIGIER (N°4), qui offre un exemple de survenue dans la même famille d'une amyotrophie isolée, des membres, d'une paraplégie spasmodique et d'un syndrome simulant la S.L.A. se présente comme une forme de passage entre les cas que nous avons étudiés, c'est-à-dire la Maladie de STRUMPELL-LORRAIN, et les amyotrophies spinales familiales de l'enfance (Maladie de WERDNIG-HOFFMANN).

C'est ainsi que le cas de VAN BOGAERT (N°26) paraît faire la transition entre l'hérédodégénération spino-cérébelleuse et les paralysies bulbaires progressives familiales de l'enfant.

DEUXIÈME PARTIE

CONCLUSION

1° - Le problème des formes juvéniles de la S.L.A. est lié au problème général des formes familiales de cette affection, car presque toutes les observations rapportées sous ce nom sont des formes familiales. Une certaine confusion s'est même établie parfois entre formes familiales et formes juvéniles, confusion qui a pu faire peser la suspicion sur la réalité des formes familiales de la S.L.A. en général, du fait que ces prétendues S.L.A. de l'enfant sont bien peu convaincantes.

2° - Les cas sporadiques rapportés sous le nom de S.L.A. de l'enfant sont exceptionnels. Nous n'en avons compté qu'une dizaine, dont un seul reste admissible mais n'est même pas prouvé, ce qui n'est pas suffisant pour admettre l'existence de la S.L.A. à forme sporadique chez l'enfant.

3° - Les observations publiées sous le nom de S.L.A. familiale chez l'enfant sont plus nombreuses que les cas sporadiques, ce qui constitue déjà une première anomalie, en regard de ce qui se passe chez l'adulte.

Bien d'autres anomalies se révèlent à l'étude de 27 observations relevées dans la littérature et groupent 81 malades, anomalies anatomo-cliniques et surtout évolutives, qui, possibles mais exceptionnelles dans la S.L.A. de l'adulte, deviennent ici la règle. Même si certains tableaux anatomo-cliniques demeurent voisins de celui de la S.L.A., une évolution très longue de une à plusieurs dizaine d'années se retrouve dans tous les cas, qui n'est pas du tout celle de la Maladie de CHARCOT.

Toutes ces anomalies, qui séparent ces syndromes de la S.L.A., les rapprochent en revanche de certains types d'hérédodégénération spino-cérébelleuse et tout particulièrement de la Paraplégie spasmodique familiale de STRUMPELL-LORRAIN à forme amyotrophique, dont ils possèdent tous les caractères, y compris l'hérédité récessive, par laquelle, sur le plan génétique aussi, ils s'écartent de la S.L.A. de l'adulte.

4° - Ainsi donc, il ne semble pas exister chez l'enfant de formes familiales de la S.L.A., non plus que de formes sporadiques. Le S.L.A., familiale ou non, reste exclusivement une maladie de l'adulte.

TROISIEME PARTIE

ETUDE ETIOLOGIQUE *et* GENETIQUE DES FORMES FAMILIALES DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES *et* PLACE DE CES FORMES DANS LE CADRE GENERAL DE LA MALADIE

Chapitre Premier

ETUDE ETIOLOGIQUE et GENETIQUE DES FORMES FAMILIALES DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Nous pensons avoir prouvé qu'il existe bien des formes familiales de la S.L.A., que ces formes familiales ne concernent que des adultes.

Il nous reste à chercher quelle place particulière elles peuvent occuper dans le cadre général de la maladie de CHARCOT.

I.- LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES DE LA S.L.A. FAMILIALE.

Mis à part le caractère familial, elle sont celles de la S.L.A. sporadique :

1.- L'âge de début :

L'âge de début dans les vingt-neuf observations de S.L.A. familiale que nous avons retenues se situe entre 40 et 60 ans, avec une moyenne de 46,8 ans.

2.- Le Sexe :

Nous avons retrouvé la prédominance masculine, signalée par presque tous les auteurs dans la S.L.A. sporadique : 63 hommes pour 58 femmes, mais elle n'a pas la netteté qu'on lui trouve dans certaines statistiques et nous ne la retrouvons même plus en cherchant le pourcentage de malades de chaque sexe dans l'ensemble des séries complètement étudiées (38 hommes pour 43 femmes).

Dans nombre d'affections, on signale une prédominance masculine et c'est là un fait trop fréquent pour qu'on lui attache de l'importance quand il n'est pas franc.

A l'intérieur de chaque famille, tantôt règne la prédominance masculine, tantôt la prédominance féminine, tantôt l'atteinte égale des deux sexes.

- Race, climat, alimentation, niveau de vie.

Il ne semble y avoir aucun facteur racial. Les malades appartiennent à des familles humaines très diverses. On trouve des souches anglaises, irlandaises, écossaises, allemandes, des souches nord-américaines, mais d'origine anglo-saxonne ou germanique, des souches françaises, italiennes, espagnoles ou sud-américaines d'origine espagnole. On trouve une souche en Afghanistan et plusieurs au Japon. Les souches des Iles Mariannes appartiennent aux grandes familles raciales malaises et polynésiennes, mais ont dû subir des croisements avec les Espagnols. Aucune souche n'a été observée dans les populations noires.

Il existe une majorité de familles anglo-saxonnes et germaniques, sans qu'on en puisse rien déduire de certain, non plus que de l'absence de ces dans les populations noires. Ces particularités uniques jusqu'à présent, la découverte récente du foyer Chemorro laisse penser que toutes les races peuvent être atteintes. - à moins que le S.L.A. n'ait été apportée à Guam par les Espagnols (KURLAND). La prédominance européenne et américaine n'est probablement due qu'à la plus grande diffusion des soins médicaux en Europe et en Amérique du Nord.

Sous sa forme sporadique, le S.L.A. a partout été observé (Chine, Japon, Inde, Moyen-Orient).

De cette diffusion de la maladie, les observations faites à Guam, il ressort que le niveau et le mode de vie, l'alimentation sont sans effet apparent sur l'éclosion de la maladie, non plus que le climat, comme le montre bien l'exemple des Chemorros transplantés en Californie.

Le même chose s'observe pour le S.L.A. sporadique.

4.- Infections, intoxications.

Les différentes causes invoquées tout à tour, sans la moindre preuve, à l'origine des formes sporadiques de la S.L.A., ne se retrouvent pas plus à l'origine des formes familiales : infection virale, syphilis, intoxications.

Chaque fois que les réactions biologiques de la syphilis ont été faites dans le sang et le L.C.R., elles ont été négatives.

Deux malades ont eu une albuminorachie importante (n° 36 III-6 et n° 40 II-6). En ce qui concerne le premier, le L.C.R. était, par ailleurs, strictement normal et l'autopsie ne montra pour tout signe inflammatoire que la réaction gliale habituelle, dont on sait qu'elle est secondaire à la dégénérescence nerveuse.

Chez le second malade, l'albuminorachie était très forte (1,60 g/l); le L.C.R. était, par ailleurs, en tout point normal. Il n'y eut pas d'autopsie, ni pour ce malade, ni pour aucun autre malade de la même famille, mais dans cette famille, le L.C.R. d'un autre malade ne contenait que 0,34 g/l d'albumine et celui d'un troisième malade était strictement normal.

Dans tous les cas autopsiés, aucun aspect inflammatoire ne put être constaté, hormis cette réaction gliale.

Toujours à propos d'une éventuelle origine infectieuse ou toxique, il importe de souligner que la maladie, en frappant plusieurs individus dans une même famille, frappe plusieurs générations, sans la moindre concomitance entre les cas, que séparent plusieurs années ou plusieurs dizaines d'années, et qu'elle frappe des individus vivant en des lieux très éloignés.

5.- Traumatismes, chocs.

Un traumatisme antérieur n'est retrouvé avec netteté que dans le cas n° 51 chez III-10. Il s'agissait d'une plaie contuse ayant entraîné une amputation partielle du pied et qui précède de dix ans environ l'apparition des premiers signes de la maladie, premiers signes qui consistèrent en une parésie de l'extrémité distale du membre amputé. Le délai est bien trop long pour que le rôle du traumatisme lui-même puisse être retenu, les délais habituellement observés dans les S.L.A. considérés comme traumatiques étant de l'ordre de 1 à 10 mois (BONDUELLE, BOUYGUES et POISSONNIER).

L'exposition au froid, les chocs émotionnels, la puérilité ont été invoqués comme facteur déclenchant de la S.L.A. Nous ne voyons rien d'analogue dans les cas familiaux, où la puérilité n'accompagne ou ne précède le début des troubles que dans le cas N° 52 chez II-4.

On voit d'ailleurs avec quelle facilité les malades incriminent, à l'origine de n'importe quelle affection, traumatisme, froid, émotion, avec quelle facilité ils aiment établir de telles relations de cause à effet. Déjà CHARCOT écrivait, à propos de l'étiologie de la S.L.A. qu'un tiers de ses malades rapportait le développement de l'affection à l'influence du froid et de l'humidité et qu'un malade invoquait "à tort ou à raison" une chute faite deux ou trois mois auparavant.

En définitive, un seul fait domine l'étiologie des formes familiales : le CARACTERE FAMILIAL. Nous dirons même qu'il domine l'étiologie de la S.L.A. toute entière.

I.- ETUDE GENETIQUE DE LA S.L.A. FAMILIALE.

1.- Il s'agit d'une affection héréditaire.

Le survenue de plusieurs cas de S.L.A. dans une même famille ne peut être :

- ni le fait d'une simple coïncidence, en raison du trop grand nombre de cas dans certaines souches et de la rareté relative de la S.L.A. sporadique ;
- ni le fait de facteurs communs exogènes, infectieux, toxiques ou constitutionnels, car la maladie frappe à plusieurs générations, car, dans la même génération, les cas ne sont pas contemporains et car des sujets d'une même famille, vivants dans des conditions fort diverses, dans des lieux fort éloignés et avec des modes de vie très différents, peuvent être atteints.

2.- La répartition des cas dans les lignées est conforme à ce que l'on observe en cas de transmission non liée au sexe et dominante.

Seuls paraissent récessifs, sans l'être à coup sûr., les cas n° 13 et 17 que nous avons, pour divers motifs, considérés comme douteux et éliminés de notre étude. Tous les autres cas sont, ou peuvent être dominants.

Un cas est nécessairement dominant, le cas n° 8 (ROBINSON). On y voit deux demi-frères atteints, dont la mère commune était elle-même atteinte et dont les pères différents étaient indemnes.

Dix-sept cas (n° 6, 11, 15, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 27, 30, 38, 39, 40, 49, 50) comportent une hérédité qui a toutes les apparences de la dominance et dans certains cas le grand nombre des malades donne une quasi-certitude sur le mode de transmission.

On retrouve dans ces cas la vérification des lois de la dominance :

- la tare est transmise directement d'un sujet atteint de S.L.A. sans saut de génération ;
- les deux sexes sont également atteints (la prédominance masculine n'apparaît pas franche) ;
- un sujet taré a obligatoirement un de ses parents tarés (sauf en ce qui concerne le cas primitif, que parfois on croit reconnaître et qui correspondrait à une mutation nouvelle) ;
- la moitié des enfants d'un sujet taré le sont aussi ; l'autre moitié est saine et ne pourra pas transmettre de S.L.A. ; c'est ce que l'on observe une fois qu'on a éliminé les cas douteux, c'est-à-dire les sujets morts avant l'âge moyen d'apparition de la maladie ;
- lorsque le pourcentage de sujets tarés dans une fratrie n'atteint pas 50 %, on dit que la pénétrance de la tare est incomplète. C'est aussi à l'aide de cette notion de pénétrance, qui peut être plus ou moins grande, que l'on explique les anomalies de transmission des affections génotypiques dominantes.

Quatorze autres cas (n° 1, 7, 12, 23, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 46, 47, 48) ne font qu'en apparence exception à la règle de dominance ; un sujet apparemment indemne, mais mort avant l'âge moyen de début de la maladie (ou mort à un âge inconnu, dont peut-être avant l'âge moyen de début) y transmet la S.L.A. Les cas n° 2 et 3, considérés comme douteux et éliminés, rentreraient dans cette catégorie.

Sept cas (n° 5, 21, 34, 35, 36, 37 et 52) peuvent être considérés comme dominants à la condition de supposer la présence à l'état latent de la tare chez un des membres de la famille, apparemment indemne, mort après l'âge moyen de début ou même à un âge avancé, et ayant transmis la S.L.A. à un ou plusieurs de ses enfants.

Ce serait le cas de :

21 II-2 mort à 78 ans,
24 II-3, 34 III-3, 34 III-5, 34 IV-30 morts respectivement à
62, 69, 48 et 53 ans,
35 II-1, 35 III-4 morts respectivement à 70 et 80 ans
36 I-1 ou 36 II-2 " " à 75 et 71 ans
37 I-1 ou 37 I-2 " " à 65 et 68 ans
52 I-2 ou 52 I-3 " " à 61 et 75 ans

Particulièrement instructive à ce sujet est la lignée n° 35 dont l'arbre généalogique très étendu compte 47 sujets, dont 12 cas de S.L.A. ; dans cette lignée, deux sujets paraissent indemnes, un homme (II-1) et une femme (II-3) semblent avoir transmis la tare qu'ils auraient portée à l'état latent ; et ceci d'autant plus probablement que pour 8 des 12 malades la transmission dominante ne fait pas de doute.

Les faits observés dans cette famille imposent l'idée qu'il existe des porteurs apparemment indemnes d'une tare dominante restée chez eux latente. C'est ce que les généticiens expliquent par la notion de "pénétrance" du gène, pénétrance qui peut être plus ou moins grande.

D'autres explications cependant pourraient être données. On pourrait penser à la responsabilité d'une bâtardise ou à l'apparition de la tare par mutation subito ; mais dans une famille où cette tare a déjà été observée avec les caractères propres aux tares dominantes, ces explications ne sont guère satisfaisantes ; avec KURLAND et MULDER, nous préférons la première interprétation des faits et nous admettons la possibilité de latence de la tare dominante par diminution de la pénétrance.

III.- PROBLEME DE L'APPARITION DE LA TARE DANS UNE LIGNEE.

- 1.- Dans la plupart des cas, la tare apparaît brusquement dans une lignée jusqu'alors apparemment indemne.

Sauf à Guam, où d'après la tradition populaire, il semble bien que la maladie frappe les familles depuis de très nombreuses générations, on ne possède pas de chaînes ininterrompues de cas, même compte tenu de l'ignorance où restent la plupart des gens sur leurs ancêtres.

Dans certaines lignées, dont l'arbre généalogique a pu être établi avec beaucoup de précision, on remonte à deux, trois ou quatre générations ou plus pour aboutir à un cas unique, dans une

fratrie dont tous les autres membres étaient indemnes et dont les parents l'étaient aussi et avaient vécu bien au-delà de l'âge moyen de décès (ex. n° 9, 37 et peut-être 51).

Dans d'autres lignées, on voit le S.L.A. apparaître simultanément chez plusieurs membres d'une fratrie, dont les parents étaient indemnes et avaient vécu bien au-delà de l'âge moyen de décès, comme il est de règle pour les affections récessives, puis se transmettre aux descendants sur le mode dominant (ex. n° 3, 7, 12, 15, 21, 36, 48, 52).

Tels sont les faits.

2.- Diverses explications sont possibles :

Mais il s'agit d'hypothèses que rien jusqu'alors n'est venu prouver.

A.- Dans le cas d'une apparition par cas unique, on parle de mutation de gène.

B.- Dans le cas d'apparition simultanée chez plusieurs membres d'une fratrie, il est difficile d'admettre la coïncidence de plusieurs mutations ; il paraît plus probable qu'il existait déjà dans la famille une tare inapparente, peut-être entrée dans la lignée par une mutation unique et restée jusqu'alors occulte.

Le problème est alors d'expliquer cette latence.

Là encore diverses explications sont possibles, suivent que l'on suppose que la tare génétique est responsable de la S.L.A. elle-même ou qu'elle n'est responsable que d'une fragilité plus générale du système nerveux.

a.- Dans la première hypothèse : la pénétrance de la tare serait incomplète ; peut-être la tare se renforcerait-elle à chaque nouvelle génération à partir d'une mutation plus ou moins éloignée dans la chaîne des ascendants, avant de se révéler cliniquement chez un ou plusieurs sujets ; autrement dit, la pénétrance augmenterait. En faveur de cette hypothèse toute prouvée, on pourrait invoquer l'abaissement progressif de l'âge de début à chaque nouvelle génération observé dans certaines lignées (n° 8, 9 et 19), comme s'il y avait une sensibilité de plus en plus grande à la maladie. Cependant, malgré cette tendance assez nette dans certains cas, jamais on n'observe que l'âge de début puisse s'abaisser jusqu'à réaliser des formes infantiles et encore moins des formes congénitales.

b.- Dans la seconde hypothèse : la tare consisterait en une fragilité anormale du système nerveux entier et certains systèmes fonctionnels neuroniques, plus fragiles même à l'état normal, seraient électivement touchés. En faveur de cette hypothèse, tout aussi gratuite que la précédente, on pourrait invoquer les cas d'association de la S.L.A. familiale à d'autres dégénérescences systématisées parfois familiales comme la maladie de PICK (cas n° 21 et 45) ou comme la maladie de Parkinson essentielle (cas n° 46 et 47).

c.- Une position intermédiaire paraît plus satisfaisante. Si, en effet, dans la S.L.A. familiale il y avait vraiment une fragilité diffuse du système nerveux, on y observerait souvent cette fréquence élevée des cas de débilités, de psychopathies, qu'avaient constatés CURTUIS et PASS dans la S.L.A. sporadique et ces formes rudimentaires limitées à quelques anomalies des réflexes, qu'avait décrites DAWIDENKOFF également dans la S.L.A. sporadique. Or, il n'en est rien. On n'observe pas de formes frustes ou arrêtées, à une ou deux exceptions près, mais seulement des formes complètes, sinon dans leur topographie, du moins dans leur évolution. On n'observe pas plus d'atteintes multiples du système nerveux, mais des atteintes électives d'un ou de deux ensembles neuroniques. La position intermédiaire consiste à admettre la notion de fragilité, notion qui explique la possibilité d'une latence de la tare, mais de fragilité élective limitée à un seul système neuronique ou à deux ou trois au plus. Cette notion de fragilité laisse la porte ouverte à l'action de facteurs divers, exogènes ou endogènes, favorisants et révélateurs de la maladie ; et c'est un avantage de plus. Nous reviendrons plus loin sur cette conception, qui permet de trouver un lien entre les deux formes de la S.L.A. familiale et sporadique. C'est ce lien que nous allons maintenant chercher en examinant les rapports de ces deux formes.

Chapitre Deuxième

RAPPORTS ENTRE LES FORMES FAMILIALES et LES FORMES SPORADIQUES de la SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

LES FAITS OBSERVES.

La constatation des formes familiales et héréditaires de la S.L.A. conduit à se demander si les formes sporadiques ne sont pas elles-mêmes aussi héréditaires, si elles ne sont pas les formes familiales masquées. Certains auteurs ont systématiquement recherché des antécédents familiaux dans tout cas de S.L.A. Nous avons, à propos de deux cas retrouvés par ce moyen, fait remarquer combien cette recherche est, en pratique, difficile et limitée par l'ignorance des malades et de leur entourage et par le manque de renseignements précis et objectifs qui en résulte.

Même en admettant que quelques formes familiales restent méconnues de ce fait, il est évident que la S.L.A. sporadique reste la règle et la forme familiale et la forme familiale l'exception.

- SCHROEDER mentionne 3 cas familiaux sur 53 cas, soit 5,6 %
- FRIEDMAN et FREEDMAN, 1 cas sur 111, soit moins de 1 %
- KURLAND et MULDER, 6 cas sur 100, soit 6 % et ceci après une recherche vraiment systématique et particulièrement soignée.
- BONDUELLE et BOUYGUES, 3 cas sur 40, soit 7,5 %
- BOUDIN et BARBIZET, 1 cas sur 14, soit 7 %
- DAWIDENHOFF, CURTIUS et PASS ont étudié minutieusement cette question, dressé des arbres généalogiques étendus dans des cas sporadiques, mais sur des séries très limitées, il est vrai (7 familles seulement pour CURTIUS et PASS) et n'ont pas retrouvé de S.L.A. chez les ascendants ou les collatéraux ; le premier a seulement décrit des formes rudimentaires, réduites à une hypo- ou une bréflexie tendineuse, niées par les seconds qui prétendent eux, avoir démontré l'existence dans ces lignées d'une fragilité générale du système nerveux.

L'idée de faire de toute S.L.A. une affection héréditaire est ancienne ; LEHOCZKY, SCHAFFER, notamment l'avaient soutenue ; mais elle était généralement repoussée. Bien plus, on doutait même que les deux formes appartenissent à la même maladie et on était d'autant plus porté à le faire que bien des cas, présentés comme des S.L.A. familiales, étaient des affections de l'enfance ou de l'adolescence qui s'écartaient du tableau classique de la maladie de CHARCOT.

WILSON écrivait, pour réfuter SCHAFFER et LEHOCZKY, qu'une signification trop grande avait été donnée à des cas familiaux hors de proportion avec le nombre de cas isolés de l'adulte et qu'on ne pouvait pas savoir s'ils appartenaient vraiment au même groupe que ces derniers.

Mais depuis les découvertes faites dans l'île de Guam, deux notions certaines se sont imposées :

- d'une part, il existe véritablement des formes familiales et héréditaires de la S.L.A. ;

- d'autre part, les proportions respectives de cas familiaux et de cas isolés sont variables, mais leurs variations sont liées. Dans une population réduite, relativement isolée et où la consanguinité doit être forcément fréquente, on voit s'accomplir :

1.- La fréquence absolue des deux formes, familiale et sporadique, dans des proportions considérables ;

2.- La fréquence relative de la forme familiale par rapport à la forme sporadique.

• A Guam et à Rota : 420 cas de S.L.A. pour 100.000 habitants
- dont 57 % de formes familiales ;

• En Europe et en Amérique du Nord : 4 cas seulement environ pour 100.000 habitants (KOERNER)

- dont 1 à 7,5 % de formes familiales suivent les statistiques

La conclusion à faire est que l'augmentation de fréquence de la S.L.A. familiale est liée à l'augmentation de fréquence de la S.L.A. sporadique et que la fréquence de la première croît plus vite que la fréquence de la seconde.

C'est là un argument de plus en faveur de l'unicité de la maladie et l'on ne saurait trop souligner son importance.

Pourtant bien des inconnues subsistent sur lesquelles l'étude de ce milieu privilégié et quasi expérimental qu'est l'île de Guam, apportera peut-être bientôt des éclaircissements.

II.- LES HYPOTHESES POSSIBLES.

Sur les rapports des formes familiales et des formes isolées, diverses opinions sont possibles :

A.- On peut attribuer aux deux formes une cause tout à fait différente sans le moindre lien pathogénique.

Cette position dualiste réduit le S.L.A. à une entité anatomo-clinique de causes variables ; elle méconnaît, nous semble-t-il, le lien évident entre les deux formes que suggère l'étude de leur répartition géographique. C'était une position fréquente avant les découvertes des Iles Mariannes ; elle ne nous paraît plus possible.

B.- On peut lier la pathologie des deux formes :

Il y a plusieurs façons de le faire :

1.- Il est permis de supposer que le S.L.A. résulte de l'interaction de deux facteurs comme le fit GAZZANO, dès 1936 :

a.- Une prédisposition constitutionnelle et héréditaire, qu'on peut appeler facteur endogène, présente dans les cas familiaux seulement ;

b.- Une ou plusieurs causes externes, constituant le facteur exogène qui pourraient être :

. soit nécessaires : causes déclenchantes seulement ;

. soit nécessaires et suffisantes : causes vraies.

Dans le premier cas, elles agiraient à la faveur d'un terrain prédisposé par le facteur endogène et provoqueraient l'apparition des cas familiaux ;

Dans le second cas, elles seraient assez puissantes pour agir par elles-mêmes et seraient, à elles seules, responsables des cas sporadiques.

2.- Il est également permis de supposer que toutes les S.L.A. sont de nature endogène et uniquement endogène, constitutionnelles et génétiques.

a.- Soit qu'elles résultent d'une mutation nouvelle, et l'on sait qu'au sein d'une vaste population les mutations se répètent avec une fréquence prévisible et toujours égale pour chacune ; mais alors comment expliquer que dans les cas isolés cette mutation ne se transmette pas héréditairement à la descendance du malade ?

b.- Soit qu'elles résultent d'une résurgence d'une mutation ancienne transmise de façon latente à travers plusieurs générations et peuvent se perdre à nouveau, pour réparaître après de nombreuses autres générations, masquant ainsi le caractère familial des S.L.A. isolées.

Pour expliquer cette latence, on invoque couramment la diminution de la pénétrance du gène morbide.

KURLAND suggère l'interaction de plusieurs gènes et la possibilité d'un gène protecteur, antagoniste du gène morbide dont la transmission pourrait être liée au sexe (ce qui expliquerait aussi la prédominance masculine et le curieux cas de S.L.A. héréditaire lié au sexe de MURAKAMI et HIBINO).

Enfin, il est encore permis d'expliquer cette latence par l'absence de facteurs exogènes déclencheurs.

c.- La théorie de l'interaction de deux facteurs exogène et endogène paraît, après tout ce que nous avons vu de l'identité anatomo-clinique et évolutive des deux variétés de S.L.A., la plus satisfaisante. Ce qui reste le plus discutable, c'est la part qui revient à chaque facteur ; en d'autres termes, le point de savoir si chacun d'eux est nécessaire et s'il est suffisant,

Ce que pourrait être le facteur exogène, nous allons le voir en rappelant le peu qu'on sache de la pathogénie de la S.L.A. en général et en essayant d'esquisser à nouveau cette pathogénie à l'aide de quelques données nouvelles qu'apporte l'étude des formes familiales.

=====

TROISIEME PARTIE

Chapitre Troisième

ESSAI DE SYNTHÈSE PATHOGENIQUE
de la SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE
et de RAPPROCHEMENT AVEC D'AUTRES
ATROPHIES SYSTEMATISÉES DU SYSTÈME NERVEUX

Il faut bien reconnaître que l'on ne sait pratiquement rien de la pathogénie de la S.L.A. et que tant qu'il en sera ainsi, tant que la nature intime de la maladie restera ignorée, les problèmes que nous venons d'évoquer resteront sans solution. A l'heure actuelle, que sait-on au juste ? Bien peu.

NATURE DU PROCESSUS MORBIDE.

La S.L.A. n'est pas une malformation nerveuse ; la fonction de la voie motrice principale, dont l'atteinte caractérise la maladie, reste longtemps normale et l'état anatomique de cette voie semble, pour autant qu'on en puisse juger, normal à la naissance, dans l'enfance et l'âge adulte, presque jusqu'à l'apparition des premières manifestations cliniques.

La S.L.A. est une dégénérescence, ou si l'on préfère, une "dégénération". L'anatomie pathologique nous enseigne qu'il s'agit d'une dégénérescence systématisée, touchant électivement un seul ensemble neuronique fonctionnel, en l'occurrence la voie motrice principale à l'exclusion de tous les autres systèmes fonctionnels. Tout se passe comme si l'on était en présence d'une sénescence précoce et prématurée, rapide, et élective des neurones moteurs périphériques et centraux. A ce processus on donne parfois le nom d'abiotrophie.

La notion d'abiotrophie est due à GOWERS ; pour cet auteur, il faut entendre par là une viabilité diminuée des cellules ou des systèmes cellulaires, sans préjuger de l'origine héréditaire de celle-ci, et c'est ainsi que VAN BOGAERT range dans les abiotrophies.

toutes les dégénérescences systématisées, familiales ou non, depuis les hérédo-dégénération observées chez l'enfant et l'adolescent (comme la paraplégie sporadique familiale de STRUMPELL-LORRAIN, la maladie de WERNICKE-HOFFMANN, l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, la maladie de FRIEDREICH) jusqu'aux atrophies préséniles systématisées, généralement non familiales (comme les atrophies corticales de PICK, d'ALZHEIMER, comme les atrophies cérébelleuses tardives, comme la poliomyélite antérieure chronique, et même comme la paralysie agitante essentielle ou maladie de PARKINSON) en passant par la S.L.A.

Il y a là une classification schématique des affections neurologiques dégénératives et systématisées, où chacune des multiples entités anatomo-cliniques initialement décrites trouve sa place, et représente la dégénérescence élective d'un ou de plusieurs ensembles fonctionnels de neurones, qui est, certes, très séduisante, mais qui est loin d'être admise par tous.

JENDRASSIK, RAYMOND, entre autres, dès le début du siècle, avoient donné le signal du regroupement des affections dégénératives familiales ; VAN BOGAERT les a dépassés largement en ouvrant ce regroupement à des affections généralement sans caractère familial. Dès 1929, MOLLARET s'inscrivait en faux contre une telle tendance, même à l'intérieur des seules affections familiales, et, en consacrant sa thèse à l'hérédo-dégénération spino-cérébelleuse, adoptait une position intermédiaire, plus réservée quoique ouverte à de nouveaux élargissements.

SPATZ préfère au terme de dégénérescence, celui d'atrophies systématisées pour désigner ces sénescences précoces.

En fait, peu importent les questions de terminologie et le point de savoir s'il faut préférer le terme d'atrophie systématisée à celui d'abiotrophie ou à celui de dégénérescence pour caractériser le processus responsable de la S.L.A.

II.- LE SIEGE DE L'ATTEINTE PRIMAIRE.

S'il est acquis que la S.L.A. résulte d'un tel processus, la discussion reste ouverte pour savoir où commence la désintégration du système cortico-spinal.

Pour SCHAFFER et son école, l'atteinte primaire est cellulaire et concerne :

- d'une part : les cellules motrices du cortex frontal ;
- d'autre part : les cellules motrices périphériques des noyaux spino-bulbaires ;
- les dégénérescences axoniques sont secondaires et l'atteinte du cortex moteur n'est pas rétrograde.

Pour GUILLAIN, BERTRAND et VAN BOGAERT, l'atteinte primair
siègerait au niveau de la substance grise tronc-spinal et de là, la
dégénérescence franchirait la synapse et pourrait gagner tous les neu-
rons d'association et surtout la voie motrice principale : ainsi serait
atteint le faisceau pyramidal à partir des lésions de la corne antérieure
et non par dégénérescence des grandes cellules motrices du cortex frontal.

En ce qui concerne ce dernier, ces auteurs admettent
deux possibilités :

- soit l'atteinte secondaire, rétrograde, à partir de la corne antérieure
de la moëlle et par l'intermédiaire du faisceau pyramidal ;
- soit l'atteinte primaire, cette dernière possibilité semblant bien
concorde avec nombre de constatations anatomiques, y compris dans la
S.L.A. familiale (n° 20).

S'il est bien vrai que l'atteinte d'un faisceau pyramidal
est toujours secondaire à celle de la corne antérieure, on comprend
qu'on n'observe jamais de formes pyramidales pures de la S.L.A.

Pour NISSL, VON MAYENDORFF, au contraire, la lésion primaire
est une dissolution des axones plus qu'une dégénérescence des cellules
ganglionnaires, cette lésion consistant en une altération des surfaces
synaptiques. Cette altération synaptique pourrait expliquer le fait
- unique dans la pathologie des atrophies nerveuses - la dégénérescence
trans-synaptique : partout ailleurs, limitée par la synapse, la dégéné-
rescence, dans la S.L.A., franchit celle-ci et s'étend du neurone moteur
périphérique au neurone moteur central.

Peut-être la S.L.A. n'est-elle qu'une maladie de la
transmission synaptique des influx moteurs ? Peut-être résulte-t-elle
de la viciation d'un processus métabolique conditionnant la transmis-
sion de l'influx ? Peut-être cette viciation résulte-t-elle, elle-
même de causes diverses : déficit congénital ou acquis en un enzyme,
longtemps suppléé par un métabolisme parallèle, qui pourrait être débordé
ou inhibé dans certaines conditions : carences, bouleversements métabo-
liques de certains états comme la grossesse, le surmenage, le froid,

les chocs, l'anoxie ou bien déficit relatif, n'apparaissent que dans certaines conditions analogues aux précédentes ? C'est là une supposition tout à fait gratuite, mais on pourrait très bien s'expliquer ainsi le rôle de certains facteurs déclenchants parfois invoqués :

III.- LES FACTEURS DECLENCHANTS INVOQUES.

Ces facteurs déclenchants, ce sont :

- 1.- Les traumatismes, le froid, déjà cités ;
- 2.- la grossesse ;
- 3.- les troubles nutritionnels (ASK-UPMAK) ;
- 4.- les séquelles neurologiques (poliomyélite antérieure aiguë)
- 5.- une intervention chirurgicale ancienne, qui nous ramène au cas du traumatisme (ASK-UPMAK) ;
- 6.- une anoxie du tissu nerveux dans une anémie pernicieuse (BARRE) ou par suite d'une athéro-sclérose des vaisseaux nourriciers de la moëlle ;
- 7.- une polyglobulie, signalée parfois (HIRATA, LAUNAY, BAUDOIN) ;
- 8.- les états de carence enfin (FINARSON).

IV.- ESSAI DE SYNTHÈSE PATHOGENIQUE.

Tous ces facteurs déclenchants, dont le traumatisme est le mieux connu, nous ramènent à l'hypothèse, formulée dès 1936, de l'interaction de deux facteurs, exogène et endogène, à l'origine de la S.L.A. Par leur multiplicité, ces facteurs exogènes montrent assez que leur rôle n'est sans doute que secondaire, même s'ils sont dans certains cas nécessaires à la manifestation de la maladie.

En revanche, la prédisposition héréditaire est certaine et suffisante dans un petit nombre de cas. En outre, les liens de fréquence qui existent entre les formes familiales et sporadiques, la connaissance des variations du degré de pénétrance des gènes morbides et l'identité anatomo-clinique et évolutive des deux formes de la maladie amènent à lui accorder une importance primordiale et à supposer dans tous les cas de S.L.A. une prédisposition génotypique, héréditairement transmissible sur le mode dominant, mais à pénétrance très variable et le plus souvent très faible, empêchant la nature familiale du mal de se manifester dans la plupart des cas.

V.- ESSAI DE GROUPEMENT DANS LE CADRE DES ATROPHIES SYSTEMATISEES.

La même difficulté de concilier l'existence de deux formes, habituellement sporadique et rarement familiale, se retrouve pour d'autres atrophies systématisées de l'adulte, survenant vers l'âge moyen de la vie, difficulté d'autant plus grande que le processus intime de la dégénérescence élective de ces systèmes neuroniques n'est pas connu. C'est tout particulièrement le cas pour la Maladie de PARKINSON, dite essentielle, dont de nombreuses écoles, étrangères surtout, admettent un aspect familial relativement fréquent, et avec la Maladie de PICK, dont les travaux récents ont montré la réalité des formes familiales.

Le rapprochement s'impose d'autant plus qu'existent des associations entre S.L.A. et Maladie de PARKINSON et entre S.L.A. et Maladie de PICK, aussi bien dans les formes familiales que dans les formes sporadiques et l'on est amené à penser qu'il y a peut-être un reclassement à opérer et un nouvel et plus vaste ensemble nosographique à dessiner, qui grouperait tout ou partie des atrophies systématisées de l'âge adulte en regard des hérédodégénérationes de l'enfance.

Faut-il dépasser encore ce niveau et, au lieu d'opposer ainsi ces deux groupes, dont certes l'un réunit des affections débutant à l'âge moyen de la vie et dont la forme la plus fréquente est sporadique et dont l'autre concerne des affections habituellement familiales débutant dans le jeune âge, les relier par leur commune nature d'atrophies systématisées et par l'appellation d'abiotrophies ? Certains ont tenté de le faire. Placé sous cet angle, il devient alors séduisant de voir, dans les syndromes juvéniles décrits sous le nom de S.L.A. de l'enfant, non pas d'authentiques maladies de CHARCOT auxquelles, tant qu'on ne connaît pas vraiment leur cause véritable, il faut bien laisser des caractéristiques anatomo-cliniques précises et un cadre rigoureux, mais des formes de passage réunissant les deux groupes.

Si élégante que soit cette façon de voir les maladies systématisées, on doit reconnaître qu'elle reste toute entière du domaine de l'hypothèse et que dans le domaine des faits on connaît un exemple d'atrophie systématisée qui échappe à ce vaste groupement : la dégénérescence hépato-lenticulaire.

CONCLUSION

A.- L'ETUDE DES FORMES FAMILIALES DE L.S.L.A. CONDUIT A REVOIR, sous un jour nouveau, le PROBLEME DE LA PATHOGENIE DE LA MALADIE, auquel elle apporte deux nouvelles données :

- l'identité anatomo-clinique et évolutive des deux variétés, sporadique et familiale ;
- les liens de fréquence qui existent entre elles,

Ces deux nouvelles données conduisent à penser que l'unicité de la maladie de CHARCOT, incontestable sur les plans anatomo-clinique et évolutif, se retrouve sur le plan pathogénique et à supposer l'existence dans tous les cas d'une prédisposition héréditaire, génétiquement transmise sur le mode dominant. La faible pénétrance du gène morbide ne laisserait qu'exceptionnellement se manifester la nature génotypique de la S.L.A.

A côté de cette prédisposition héréditaire, constituant le facteur endogène de la maladie de CHARCOT, on peut aussi supposer, dans la plupart des cas, la nécessité d'un facteur exogène, uniquement déclenchant, que les circonstances étiologiques ne mettent pas plus en évidence pour les formes sporadiques que pour les formes familiales, exception faite de très rares cas de S.L.A. post-traumatiques.

B.- UN RAPPROCHEMENT S'IMPOSE, entre S.L.A. et d'autres AFFECTIONS NEUROLOGIQUES, DEGENERATIVES, SYSTEMATISEES et ABIOTROPHIQUES, qui, comme elle évoluent habituellement sous la forme sporadique et exceptionnellement sous la forme familiale, C'est notamment le cas de la Maladie de PARKINSON et de la Maladie de PICK, pour lesquelles le rapprochement s'impose d'autant plus qu'il en existe des associations avec le S.L.A. tant sous la forme familiale que sous la forme sporadique.

Il semble qu'il y ait là un vaste groupe de maladies
génétypiques d'apparition le plus souvent sporadique chez l'adulte, à
l'âge moyen de la vie.

Ce groupe peut être mis en parallèle avec celui des
hérédodégénéérations classiques, dont la forme familiale est la règle
et dont l'apparition est souvent, mais non toujours, plus précoce.
Mais, malgré cette opposition apparente, il pourrait exister une
parenté entre les deux groupes et, dans cette hypothèse, les syndromes
juvéniles décrits sous le nom de S.L.A. de l'enfant représente . peut-
être le point de passage entre eux.

Ainsi l'étude des formes familiales de la S.L.A.
semble-t-elle apporter une lumière, encore très incertaine il est vrai,
sur la pathogénie d'une affection restée, depuis CHARCOT jusqu'à ces
dernières années, une simple entité anatomo-clinique.

CONCLUSIONS

La réalité des formes familiales de la SCLEROSE

LATERALE AMYOTROPHIQUE débattue depuis de longues années à l'occasion de chaque observation nouvelle a reçu confirmation, s'il en était encore besoin, par la découverte entre 1949 et 1952 des nombreux cas familiaux des Iles Mariannes (Ile de Guam).

I.- LA S.L.A. FAMILIALE ET HEREDITAIRE DE L'ADULTE EST UN FAIT VERIFIE
qu'attestaient déjà des observations antérieures.

A.- En dehors des souches décrites aux Iles Mariannes :

La littérature contient 40 souches publiées comme S.L.A. familiale de l'adulte par l'auteur lui-même ou incorporées ultérieurement à ce groupe lors de revues générales sur ce sujet, auxquelles, avec notre maître M. BONDUELLE, nous ajoutons 2 souches nouvelles.

Nous avons retenu :

- 19 souches certaines, dont l'authenticité des observations prouve qu'il existe réellement des formes familiales de la S.L.A.
- et 10 souches vraisemblables (dont nos 2 souches nouvelles) qui, par leur identité avec les souches certaines, acquièrent toute leur valeur et nous semblent dignes de former avec celles-ci :

- UN ENSEMBLE DE 29 SOUCHES comprenant 121 malades (63 hommes et 58 femmes) et représentant le matériel d'étude des formes familiales de la S.L.A. chez l'adulte en dehors des Iles Mariannes.

L'étude de ces 29 souches montre, avec le tableau systématisé et l'aspect évolutif de la maladie de CHARCOT, une similitude complète :

- anotomo-clinique (triplo syndrome amyotrophique, pyramidal et bulbaire, correspondant à une dégénérescence exclusive du système moteur anotomo-spinal) ;
- et évolutive (âge moyen entre 40 et 60 ans, évolution progressivement et fatalement mortelle en 1 à 5 ans).

Rien, hormis le caractère d'hérédité dominante, ne distingue chez l'adulte les formes familiales des formes sporadiques de la S.L.A.

Ces formes familiales restent l'exception et ne représentent, suivent les statistiques, que 1 à 7,5 % des cas de S.L.A.

B.- Aux Iles Mariannes et exclusivement dans la race Chamorro il existe des différences de fréquence.

- les formes familiales de la S.L.A. sont la majorité et représentent 57 % du total des cas ; dans l'île de Guam, 11 souches ont été décrites, dont une seule avec précision ;
- la S.L.A. en général y est elle-même cent fois plus fréquente que dans les autres races où elle a pu être étudiée.

Mais ce sont les seules différences que l'on puisse constater entre :

- ces cas de S.L.A. en majorité familiaux des Iles Mariannes,
- et les cas, en majorité sporadiques, observés partout ailleurs.

C.- La S.L.A. chez l'adulte est une entité anotomo-clinique unique

Dont la fréquence croît dans la population isolée et de faible importance numérique qu'est le peuple Chamorro et dont l'aspect familial, exceptionnel dans les conditions habituelles, devient alors la règle.

II.- CHEZ L'ENFANT, en revanche, IL NE SEMBLE PAS EXISTER DE FORMES FAMILIALES de la S.L.A., non plus, d'ailleurs, que de FORMES SPORADIQUES.

Le problème des formes juvéniles de la S.L.A. est lié au problème général des formes familiales, car presque toutes les observations

rapportées sous ce nom sont des formes familiales. Une certaine confusion s'est même parfois établie entre formes familiales et formes juvéniles, confusion qui a pu faire peser la suspicion sur la réalité des formes familiales de la S.L.A. en général du fait que ces prétendues S.L.A. de l'enfant sont bien peu convaincantes.

A. - Les cas sporadiques rapportés sous le nom de S.L.A. de l'enfant restent exceptionnels.

Nous n'en avons relevé qu'une dizaine. Pour la plupart d'entre eux, le diagnostic apparaît fort discutable et pour aucun il n'est certain.

B. - Les observations publiées sous le nom de S.L.A. familiale chez l'enfant sont plus nombreuses que les cas sporadiques précédents.

- Il y a là une première anomalie en regard de ce qui se passe chez l'adulte.

- Il y a bien d'autres anomalies encore et l'étude de 27 observations relevées dans la littérature et groupant 81 malades, montre qu'aucun de ces syndromes ne reproduit fidèlement l'image anatomo-clinique systématisée et l'aspect évolutif de la maladie de CHARCOT. Chacun de ces cas possède une ou plusieurs anomalies anatomo-clinique et surtout évolutive qui, possibles mais exceptionnelles dans la S.L.A. de l'adulte, deviennent ici la règle.

Mais si quelques tableaux anatomo-cliniques sont voisins de la S.L.A. dans tous les cas l'évolution, très longue, étalée sur une à plusieurs dizaines d'années et non fatalement mortelle, n'est pas celle de la Maladie de CHARCOT.

Ces anomalies rapprochent ces syndromes de certains types d'hérédodégénération spino-cérébelleuse et tout particulièrement de la pareplégie spasmodique familiale de STRUMPELL-LORRAIN à forme amyotrophique, dont ils possèdent tous les caractères, y compris la transmission héréditaire sur le mode récessif, par laquelle, sur le plan génétique aussi, ils se séparent de la S.L.A. familiale de l'adulte.

III.- L'UNICITE DE LA MALADIE DE CHARCOT, incontestable sur les plans anatomo-clinique et évolutif, PARAÎT SE RETROUVER SUR LE PLAN PATHOGENIQUE.

A.- L'identité entre les formes sporadiques et familiales et les liens de fréquence qui existent entre elles conduisent à revoir sous un jour nouveau le problème pathogénique de la S.L.A. et à supposer l'existence dans tous les cas d'une prédisposition héréditaire, génétiquement transmissible sur le mode dominant, mais que la faible pénétrance du gène morbide ne laisserait apparaître qu'exceptionnellement.

A côté de ce facteur endogène de la Maladie de CHARCOT, on peut supposer, dans la plupart des cas, la nécessité d'un facteur exogène déclenchant. Celui-ci reste inconnu, sauf pour les cas exceptionnels de S.L.A. post-traumatique.

B.- De la S.L.A. ainsi conçue, le rapprochement s'impose avec d'autres affections neurologiques dégénératives systématisées et obiotrophiques, évoluant habituellement sous la forme sporadique et exceptionnellement sous la forme familiale, notamment la Maladie de PARKINSON (dite essentielle) et la Maladie de PICK. Le rapprochement est d'autant plus légitime qu'il existe des observations associant ces maladies et la S.L.A. tant sous leurs formes familiales que sporadiques.

Ainsi, peut-on concevoir un vaste groupe de maladies génotypiques, réunissant ces affections d'apparition la plus souvent sporadique.

La parenté en serait possible avec tout le groupe des hérédodégénérationes classiques, dont la forme familiale est la règle et dont l'apparition peut être tardive. Les formes de l'enfant, décrites sous le nom de S.L.A. juvéniles, dont le tableau anatomo-clinique est proche de la Maladie de CHARCOT, mais l'évolution différente, représentant peut-être le passage entre les deux groupes.

- 173bis -

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. SARRAILH

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE
de PARIS :

Le PRESIDENT de la THESE :

L. BINET

A LAJOUANINE

B I B L I O G R A P H I E

ALAJOUANINE Th. et NICK J.

Sur trois cas familiaux de sclérose latérale amyotrophique
(forme commune ; forme bulbairé à évolution aiguë ;
forme à type de poliomyélite antérieure chronique) -
survenues dans la même fratrie,

Sté Française de Neurologie - Séance du 30 Avr. 1959,
à paraître dans la Rev. Neurol. 1959 (I) Tome 100.

ARAN

Recherches sur une maladie non encore décrite du système muscu-
laire. Atrophie musculaire progressive.
Arch. Méd. Méd. 1850, 24, 5-35 et 172-214.

ARNOLD, ARTHUR, EDGREN D.C. and PALLADINO V.S.

Amyotrophic lateral sclerosis : fifty cases observed on Guam.
J. Nerv. and ment. dis. 1953, 117, 135-139.

ASK-UPMRK E.

Contribution to the knowledge of the pathogenesis of amyotro-
phic lateral sclerosis
Acta Med. Scand. 1945, 121, 49-56.

ASK-UPMARK E.

Amyotrophic lateral sclerosis observed in five persons after
gastric resection.
Gastroenterology 1950 15, 257-259.

ASK-UPMARK E. & MEURLING S.

On presence of deficiency factor in pathogenesis of amyotro-
phic lateral sclerosis
Acta med. Scand. 1955, 152, 217-222.

BARBIZET J.

Incidence des facteurs héréditaires dans deux affections
d'étiologie inconnue : la sclérose latérale amyotrophique
et la sclérose en plaques.
Concours med. 1958, 80, 5369-5372.

BARRAQUER-FERRE L. et BARRAQUER-BOUDAS L.

Contribution à la connaissance de l'étiologie de la sclérose latérale amyotrophique.

Actes neur. et psych. belges 1951, 5, 26^b-271.

BIEMOND A.

Über poliomyelitis anterior chronica mit Hinterstrangsklerose
Confinia neur. 1940-1941 3, 227-244.

BERGER

Berlin Klin. Wochenschr. 1876.

BERNHARDT H.

Über eine hereditäre Form der progressiven spinalen mit
Bulbärparalyse complicierten Muskelatrophie,
Zsch. f. pathol. Anat. und Physiol. und f. klin. Medizin.
1889 115, 197-216.

BERTRAND I. et VAN BOGAERT L.

Rapport sur la sclérose latérale amyotrophique. Anatomie
pathologique.

Rev. neur. 1925, 779-806 - (Tome I);

BOETERS H.

Der erbliche Muskelschwund. Genealogische Untersuchungen
bei neurospinaler Muskelatrophie
Zeitschr. f. die ges.
Neur. und Psych. 1938, 160, 455-510.

BONDUELLE M. et BOUYGUES P.

Observation clinique d'un cas de sclérose latérale amyotrophique
Rev. Neur. 1957 - 96, 55-59.

BONDUELLE M. et BOUYGUES P.

Les formes familiales de la sclérose latérale amyotrophique
Gaz. Méd. de France - 1957, 1529-1583 (n° 10 : 1/10/57).

BONDUELLE M. et BOUYGUES P.

Une nouvelle observation de sclérose latérale amyotrophique
familiale.

Ann. Méd. Psychol. 1957 115, 311.

BONDUELLE M. et BOUYGUES P.

Sclérose latérale amyotrophique (Maladie de CHARCO)

EMC. 1958 Syst. Nerv. Tome II. 17.073-A-10. pp 1-1

BONDUELLE M. , BOUYGUES P. et FAVERET C.

La sclérose latérale amyotrophique familiale.
Press. Méd. (à paraître).

BONDUELLE M. , BOUYGUES P. et POISSONNIER M.

La sclérose latérale amyotrophique traumattique; à propos
d'une observation.
Prossa Méd. 1958 - 66, 1472-1474.

BOUCHAUD

Un cas de sclérose latérale amyotrophique à début hémip-
plégique chez un enfant de 16 ans.
Journ. Neur. 1907, 13, 464-469.

BOUCHAUD

Sclérose latérale amyotrophique à début hémipplégique chez
un enfant de 16 ans.
Journ. Neur. 1908, 14, 361-367.

BOUDIN G. & BARBIZET J.

Formes familiales de la sclérose latérale amyotrophique (étude
de deux familles).
Rev. Neur. 1956 - 95, 229-245.

BREMER W.

Klinischer und orbbiologischer Beitrag zur Lehre Von den Hare
dodegenerationen des Nervensystems.
Arch. f. Psych. und Nervonkrankh - 1922 66, 475-517.

BROWN C.H.

Infentile amyotrophic lateral sclerosis of the family type
J. of Nerv. and ment. dis. 1894 - 21, 707-716.

BROWN M.-R.

"Wetherbee Ail" : The inheritance of progressive muscular
atrophy as a dominant trait in two New England families
New-England Journ. Of Med. 1951, 245, 645-647.

BRUINING J.

Zwei Fälle von sog. Poliomyelitis anterior chronica bei
Vater und Sohn.
Deutsche Zeitschr. f. Nervonh. 1904 - 27, 269-290.

BRUNS

Handbuch der Nervonkrankheiten in Kinder
Berlin - 1912 - Cremer und Ziehen edit. p. 405

BUSCHER J.

Zur Symptomatologie der sogenannten amyotrophischen Lateralsklerose (Ein Beitrag zur Klinik und Histologie).
Arch. f. Psych. und Nerv. 1922, 66, 61-145.

CURSCHEMANN H.

Über familiäre amyotrophische Lateralsklerose.
Deutsche Zeitschr. f. Nervenh. 1939 - 149, 133-140.

CURTIUS F. und PASS K.E.

Etneologische Beiträge zur Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose
Zeitschr. f. die ges. Neur. und Psych. 1941, 173, 333-363.

DANA C.L.

A new (familial) form of progressive spinal myopathy
J. Nerv. and ment. dis. 1914 - 41, 681 - 685.

DAVIDENKOFF S.

Note sur l'hérédité de la sclérose latérale amyotrophique
Rev. Neur. 1932 - 948-952 (Tome I).

DAWIDENKOW S.

Zur Frage der Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose.
Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1934 - 150, 346-372.

DEJERINE

L'hérédité dans les maladies du système nerveux.
Paris, 1886 - Asselin et Houzeau édit. pp. 200-206.

DELAY J.

Sclérose latérale amyotrophique.
E.M.C. 1939, Syst. Nerv. Tome II - 17.078 pp. 1-11.

DITTEL R.

Beitrag zur Frage der Erbllichkeit der amyotrophischen Lateralsklerose.
Der Nervenarzt 1940 - 13, 121-123.

FAZIO

Ereditarietà della paralisi bulbare progressiva
Riforma med. 1892 - 8, vol. n° 4 p. 327.

FEARNSIDES E.G.

Three brothers, illustrating an unusual form of family
paralysis (familial lateral sclerosis with amyotrophy)
Proc. Roy. Soc. Med. 1912, 5, 144-148.

FOIX Ch. et CHAVANY

Existe-t-il des formes de transition entre la poliomyélite
antérieure chronique et la sclérose latérale amyotrophique
Rev. Neur. 1925 - 826-827 (Tome I).

FRIEDMAN A.P. and FREEDMAN D.

Amyotrophic lateral sclerosis
J. of Nerv. and Ment. dis. 1950 - 111, 1-18.

FUCHS A.

Neurologische Kasuistik. I-Muskulotrophie bei Vater und
Sohn (Poliomyelitis anterior chronica od. subacuta ?)
Jahrbücher f. Psychiat. 1910 31, 195-199.

GEE S.

Hereditary infantile spastic paraplegia.
Saint-Bartholomew's hospital reports. 1889 25, 81-83.

GILSANZ V.

Esclerosis lateral amiotrofica.
Rev. Clin. Espan. 1945 - 39, 155-167.

GIUNTINI

La Sclerosi laterale amiotrofica nell'infanzia.
Riv. Clin. Ped. 1941 - 39, 223-236.

GLOWA

Progressive Bulbärparalyse beim Kind.
Inaugural-Dissertation Med. Hamburg 1939.

COWERS W.R.

A manual of diseases of the Nervous system.
Philadelphia - 1888 - P. Blaskiton Son and C. Edit. , p. 351.

COWERS W.R.

Diseases of the Nervous system
London - 1897 - J.A. Churchill Ltd. Edit. p. 533.

GROUCHY J. de

Notions pratiques de génétique,
Suppl. au concours Méd. 1956 - n° 16 (21/4/1956).

HALLERVORDEN J.

L'atexie héréditaire

Handbuch der Neurologie de BUMKE et FOERSTER Tome XVI -
pp. 457-497.

Berlin 1937 - Springer Edit.

HAMILTON A.S.

Familial progressive muscular atrophy in adults.

J. Nerv. and ment. dis. 1918 - 48, 127-150.

HAMMOND W.A.

A treatise on the Diseases of the Nervous System.

New-York - 1881 - Appleton and C^o Edit. p. 929.

HASAERTS-VAN GEERTRUYDEN Mme

Sur la sclérose latérale amyotrophique héréditaire (une 2ème
souche belge).

Journ. Génét. humaine - 1955 - 4, 152-163.

HEMMER R.

Krankheitsdauer und Prognose verschiedener Formen der amyotro-
phischen Lateralsklerose und spinalen Muskelatrophie
nach Kotarmnestischen Untersuchungen.

Der Nervenarzt - 1951 - 22, 427-430.

HEMMER R.

Krankheitsdauer und Prognose verschiedener Formen der amyotro-
phischen Lateralsklerose.

Arch. f. Psych. 1953, 190, 127-133.

HIGIER H.

Über die seltenen Formen der hereditären und familiären Hirn-
und Rückenmarkskrankheiten

Deutsch. Zeitschr. f. Nervenhe. 1897 - 9, 1-61.

HIGIER H.

Die Pathologie der Hereditären Krankheiten.

Neurol. Zentrolbl. 1909 - 98, 962-975.

HOFFMANN J.

Ein Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse im
Kindlichen Alter.

Deutsch. Zeitschr. f. Nervenhe. 1891 - I, 169-172.

HOFFMANN J.

Über chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter auf familiäre Basis.

Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh. 1893 - 3, 427 - 470.

HOFFMANN J.

Weiterer Beitrag zur Lehre von der hereditären progressiven spinalen Muskelatrophie im Kindesalter.

Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh. 1897.

HOLMES G.

Family spastic paralysis associated with amyotrophy.

Rev. Neur. and Psych. 1905 - 3, 256.

JUST G.

Handbuch der Erbbiologie der Menschen - Tome V - pp. 69-75

Berlin 1939 - Springer Edit.

KALINOWSKY

Myotonische-dystrophie und amyotrophische Lateralsklerose in einer Generationsfolge.

Zentralb. f. die ges. Neurol. und Psych. 1929, 53, 852-853.

KOERNER D.R.

Amyotrophic lateral sclerosis on Guam. A clinical study and review of the literature

Ann. int. Med. 1952 - 37, 1204-1220.

KOLLARITZ J.

Beiträge zur Kenntniss der vererbten Nervenkrankheiten

Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh. 1906 - 30 - 293-363.

KREXENBROG G.

Familiäre amyotrophische Lateralsklerose mit hochgradiger Bulbospinaler Degeneration

Zeitschr. f. neurol. und Psych. 1930 - 123, 400-423.

KUHN H.

Über amyotrophische Lateralsklerose im Kindesalter

Inaugural-Dissertation Med. München 1909 - (impr. 35 p.)

KURLAND L.T. and MULDER D.W.

Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis

I- Preliminary Report on geographic distribution with special reference to the Marianas Islands, including clinical and pathologic observations.

Neurology - 1954 - 4, 332-378 et 438-448.

KURLAND L.T. and MULDER D.W.

Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis

II- Familial aggregations indicative of dominant inheritance
Neurology 1955 - 5, 182-196 et 249-268.

KURLAND L.T.

Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis

III - A genetic interpretation of incidence and
géographic distribution.

Proc. Staff. Meet., Mayo Clinic 1957 - 32, 449-462.

KURLAND L.T.

Recherches sur la distribution géographique de la sclérose
en plaques et de la sclérose latérale amyotrophique.
Déductions étiologiques.

Ac ta Med. Belgica 1956 - 5, 289-301.

KURLAND L.T., MULDER D.W. and WESTLUND K.B.

Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis :
Etiologic significance of recent epidemiologic and
genetic studies.

New England J. Med. 1955 - 252, 649-653 et 697-702.

KURLAND L.T. , MULDER D.W. et Coll.

Amyotrophic lateral sclerosis in the Mariane Islands,
Arch. of Nour. and Psych. 1956 - 75, 435-441.

LAMY M.

Les applications de la génétique à la médecine.
Paris - 1943 - A. Doin et Cie Edit.

LAUNAY C.

Etude clinique de la sclérose latérale amyotrophique.
Thèse - Paris 1931 - A. Lograud Edit.

LECHELLE P., BUGÉ A. et LEROY R.

Maladie de PICK et sclérose latérale amyotrophique terminale.
B.M. Soc. Franç. Hop. Paris 1954 - 70, 1090 - 1094.

LEHOCZKY T. et ESZENYL - HALASY M.

Etude anatomo-clinique sur la poliomyélite antérieure chronique
Rev. Neur. 1950 - 82, 163 - 181.

LENT H.

Amyotrophische lateralsklerose
Inaugural-Dissertation Med. - Berlin 1889.

LONDE P.

Paralyse bulbaire progressive infantile et familiale.
Rev. de Méd. 1893 - 13, 1020-1030 et 1894 14, 212-254.

LORRAIN M.

Contribution à l'étude de la paraplégie spinale spasmodique
Thèse Paris 1898 - J. Steinheil Edit.

LOVELL H.W.

Familial progressive bulbar paralysis.
Arch. of neur. and psych. 1932 - 28, 394-398.

MARBURG O.

Amyotrophies nucléaires progressives chroniques
Handbuch der Neurologie de BUMKE-EOERSTER - Tome XVI -
pp. 524-605 - Berlin - 1936 - Springer Edit.

MARINESCO G.

Contribution à l'histiochimie et à la pathogénie de la
Maladie de CHARCOT.
Rev. Neurol. 1925 - 513-549 (Tome II).

MARINESCO G., MANICATIDE M. et JONESCO-SISESTI N.

Essai de regroupement des maladies familiales de la moëlle,
à propos d'un cas de paralysie spasmodique chez trois
sœurs.
Rev. Neur. 1934 - 641-670 (Tome I).

MASS O.

Über ein selten verschriebenes familiäres Nervenleiden
Berlin Klin. Wochenschr. 1904 - 2, 832-834.

MASS O.

Zur Kenntnis familiärer Nervenkrankheiten
Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh. 1911 - 41, 236-245.

MOLLARET P.

La Maladie de FRIEDREICH : étude physio-clinique
Thèse - Paris 1929 - A. Logrand Edit.

MOLLARET P.

L'hérédo-dégénération spino-cérébelleuse

E.M.C. Paris - Syst. Nerv. 2 - 17,082 : pp. 1-12 - 17,083
pp. 1-8 - 17,804 : pp. 1-12.

MONTANARO J.C. et LOPEZ J.A.

Esclerosis lateral amiotrofica a tipo hereditario y familiar
An. Fac. med. Montevideo (Semana Med.) 1931 - 2, 571-574.

MONTANARO J.C. et LOPEZ J.A.

Esclerosis lateral amiotrofica a tipo hereditario y familiar
Rev. de especialid. 1931 - 6, 602-612.

MULDER D.W.

The clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic - 1957 - 32, 427-436.

MULDER D.W. and KURLAND L.T.

Amyotrophic lateral sclerosis in Micronesia
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic - 1954 - 29, 666-670.

MULDER D.W., KURLAND L.T. and IRIARTE L.

Neurologic diseases on the Island of Guam,
U.S. Armed Forces Med. J. 1954 - 5, 1724.

MUNCH-PETERSEN C.J.

Studien über erbliche Erkrankungen des zentral Nervensystems
II- Die familiäre amyotrophische Lateralsklerose.
Acta Psych. et neurol. (Köbenhavn) 1931 - 6, 55-78.

NIESSL VON MAYENDORFF

Der pathologische Synaps.
Monatschr. f. Psych. und Neurol. 1938 - 99, 145-169.

ORMEROD J.A.

An unusual form of family paralysis
The Lancet - 1904 - 82, 17-18.

OSLER W.

Hereditiy in progressive muscular atrophy as illustrated
in Ferr Family of Wermont.
N.S.W. Med. 1880 - 4, 316-320.

OSLER W.

Principales and practice of medicine p. 858 (1st edition)
London and New-Work - 1892 - D. Appleton and c° Edit.

PAMBOUKIS C.

Amyotrophische lateralsklerose und spotische Spinalparalyse
bei Geschwistern im Kindesalter.
Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh., 1932 - 129, 52-57.

PAULIAN D.

Paralizia bulbara infantila familiala
Toza p. dozeata - Bucarest 1922.

PAULIAN D.

Contributions cliniques à l'étude de la paralysie bulbaire
infantile familiale
Rev. Neurol., 1922 275-278 (Tome I).

PAULIAN D. et CARDAS M.

Syndrome de sclérose latérale amyotrophique : type monoplé-
gique brachial et familial.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop., Paris - 1934 - 1er vol., 859-861

POISSONNIER M.

Le problème des scléroses latérales amyotrophiques traumati-
ques : à propos d'une observation.
Thèse - Paris 1958 - Foulon Edit. 72 p. (Bibl.)

RADERMECKER M.A. (Mme)

Sclérose latérale amyotrophique héréditaire.
Rev. Neurol., 1953 - 89, 288.

REMAX E.

Zur Pathologie der Bulbärparalyse
Arch. f. Psych., 1891-1892 23, 919-960.

RHEIN J.H.W.

Familial spastic paralysis
J. Nerv. and ment. dis., 1916 - 44, 115-242.

ROBERTSON E.E.

Progressive bulbar paralysis showing heredofamilial incidence
and intellectual impairment
Ann. A. arch. of neurol. and Psych., 1953 - 69, 197-207.

ROBINSON G.W.

The spinal type and family form of progressive muscular atrophy
as appearing in adults.
J. Nerv. and ment. dis., 1917 - 45, 401-409.

ROUANLT DE LA VIGNE ET AHMAD ALI

Sclérose latérale amyotrophique héréditaire.
Rev. Neurol. 1952 - 87, 361-362.

RUTENIK G.

Familiäre amyotrophische Lateralsklerose
Arch. of. Psych. und Nerv. 1938 - 107, 248-264.

SALUS F.

Beiträge zur Lehre von der amyotrophischen lateralsklerose
Arch. f. Psych. und Nerv. 1936, 104, 66-88.

SANO U.

A case of amyotrophic lateral sclerosis attacked children in
a family (texte en japonais et résumé en anglais)
Orient. Journ. Dis. Of Infants - 1932 - 12, n° 1 (Juil.) p.4

VON SANTHA KALMAN

Ueber die endogenen-systematische Natur der amyotrophischen
Lateralsklerose (Choreotische Krankheit).
Arch. f. Psych. und Nerv. 1932 - 97, 142-184.

SAPIRSTEIN M.R. and STEIN A.

Primary and symptomatic lateral sclerosis . A clinical
study of 81 cases.
Am. J.M. Sc , 1944 - 208, 70-81.

SCHAFER

Zur Pathologie und pathologischen Histologie der spastischen
Heredodegeneration (hereditäre spastische Spinalparalyse)
Deutsch. Zeitschr. f. Nervenh. 1922 - 93 101-128.

SCHAFER K.

Spastische Spinalparalyse
Handbuch der Neurologie de BUMKE et FOERSTER - Tome XVI -
pp. 605-628. Berlin 1936 - Springer Edit.

SCHAFER K.

Amyotrophische Lateralsklerose
Handbuch der Neurologie de BUMKE et FOERSTER - Tome XVI -
pp. 628-637 - Berlin 1936 - Springer Edit.

SCHROEDER A.H.

Formes familiares de esclerosis lateral amiotrofica.
Ann. Fac. Med. Montevideo 1946 - 31, 723.

SEELIGMULLER

Deutsch. Med. Wochenschr. 1886 - 1, 185.

SPATZ H.

Die systematische Atrophien. Eine wohlgekennzeichnete Gruppe
der Erbkrankheiten des Nervensystems.
Arch. f. psych. und Nerv. 1938 - 107, 1-18.

SWANK R.L. PUTMAN T.J.

Amyotrophic lateral sclerosis and related conditions :
a clinical analysis,
Arch. Neurol. and Psych. 1943 - 49, 151-177.

TESTI A.

Sclerosi laterale amiotrofica familiare e pellagra
Riforma med. (Napoli) 1905 21 371-377.

TILLEMA S. and WENBERG C.

Endemic atrophic lateral sclerosis on Guam.
Documenta Med. Geogr. Trop. (Amsterdam) 1953 - 5, 366.

TORRES J., IRIARTE L.L.G. and KURLAND L.T.

Amyotrophic lateral sclerosis among Guamanians in California
California Med. 1957 - 86, 385-388.

TROMNER

Infantile Progressive Bulbarparalyse
Neurol. Zentrbl. (devonu Zeitschr. f. die ges. Neur. und
Psych.) - 1905 p. 729.

VAN BOGAERT L.

Le sclérose latérale amyotrophique et la paralysie bulbeuse
progressive chez l'enfant.
Rev. Neurol. 1925 - 180-192 (Tome I).

VAN BOGAERT

Hérédotaxies par dégénérescence spino-ponto-cérébelleuse.
Leurs manifestations rétiniennes, optiques et cochléaires
I - Introduction et essai de systématique.
Rev. Oto-neuro-opht. 1948 - 20, 1-42.

VAN BOGAERT L.

Les maladies systématisées.
Traité de Médecine - Tome XVI pp. 142-170.
Paris 1949 - Masson Edit.

VAN BOGAERT et RADERMECKER M.A.

Scléroses latérales amyotrophiques typiques et paralysies
agitantes héréditaires dans une même famille, avec
forme de passage possible entre les deux affections.
Monatschr. Psychiat. Neurol. 1954 - 127, 185-205.

VAN GEUCHTEN

La paralyse spasmodique familiale
Rev. Neurol. 1920 - 36, 901-908.

VIALETTI E.

Contributo alla forma ereditaria delle paralisi bulbero
progressive.
Riv. speriment. di frenatria - 1936 - 60, I-24.

WECHSLER I.S.

The treatment of amyotrophic lateral sclerosis with vitamine E.
Am. J. M. Sc. 1940 - 200, 765-778.

ZIEGLER L.H.

Psychotic and emotional phenomena associated with amyotrophic
lateral sclerosis
Arch. of neurol. and psych. 1930 - 24, 930-936.

L E G E N D E des ARBRES GENEALOGIQUE ---

-  : sujet du sexe masculin atteints de Sclérose latérale
-  : sujet du sexe féminin amyotrophique
-  : sujet du sexe masculin indemnes de Sclérose latérale
-  : sujet du sexe féminin amyotrophique
-  : enfant du sexe masculin, mort en bas age
-  : 4 sujets de sexe différents ou non précisés
-  : homme de 53 ans, vivant, indemne de S.L.A.
-  : femme décédée à 67 ans de S.L.A.
-  : 9 enfants, dont les ages extrêmes sont de 34 et 8 ans
-  : cinquième fille de la fratrie
-  : sujet masculin peut-être atteint de S.L.A.
-  : deuxième génération de l'arbre

Le signe  désigne le principal malade de la souche

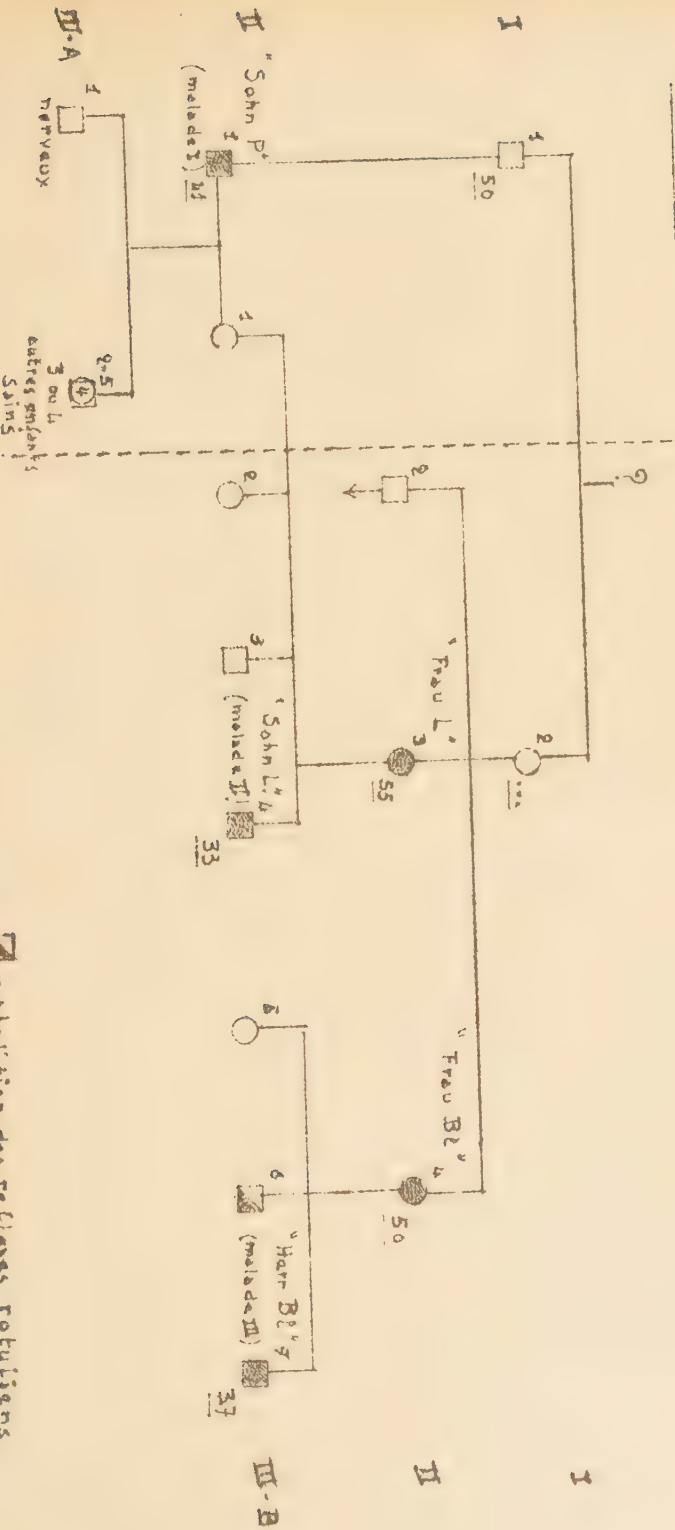


Famille de BERNHARDT

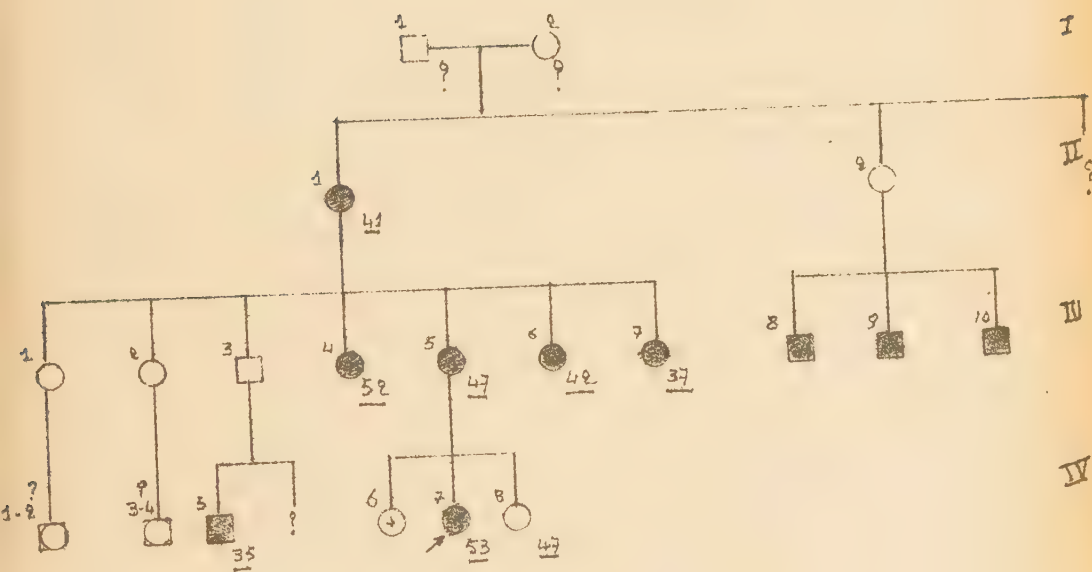
252

Family List B2.

Family P.

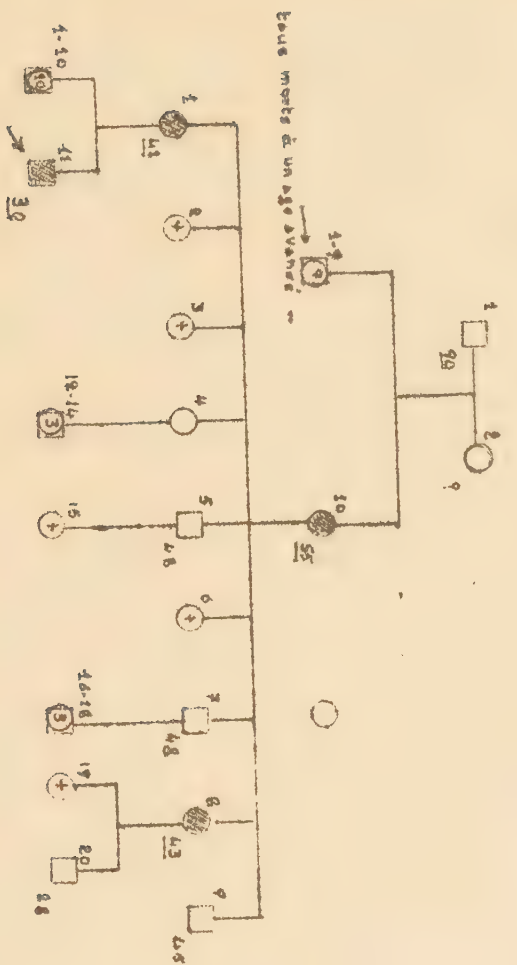


Famille de DANA
cas n° 7



Famille de HAMILTON

CAS N° 9



IV

III

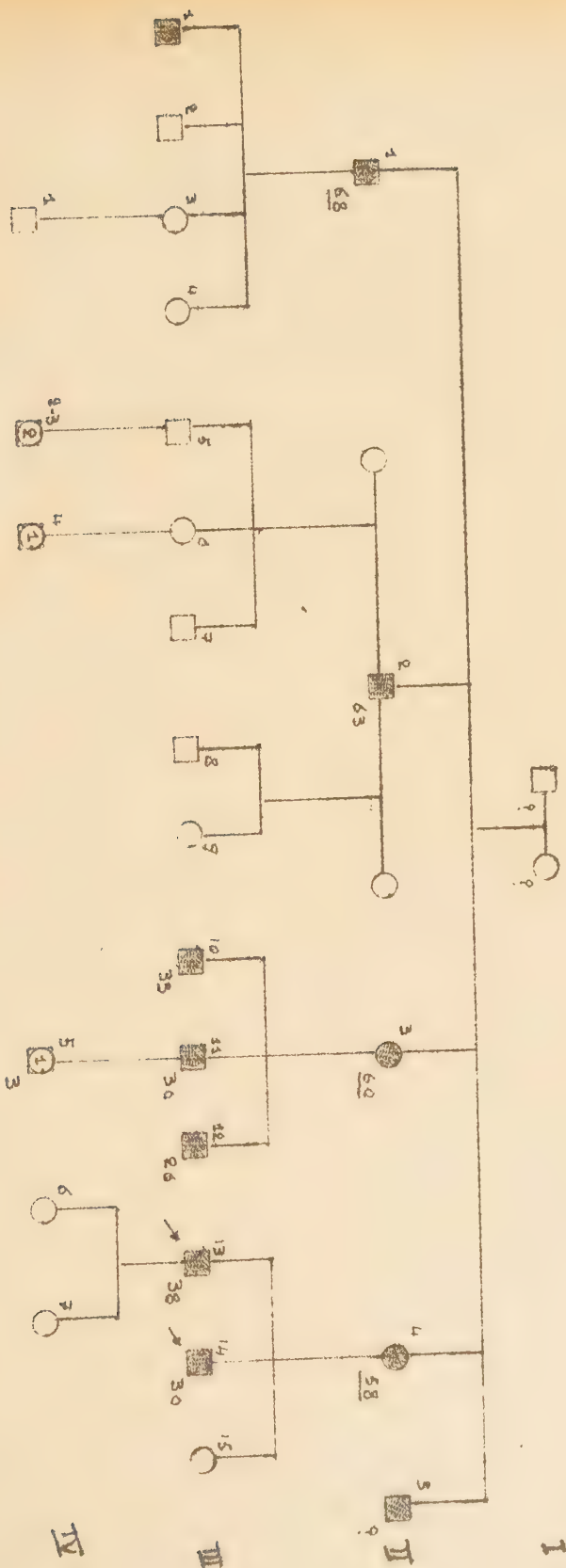
II

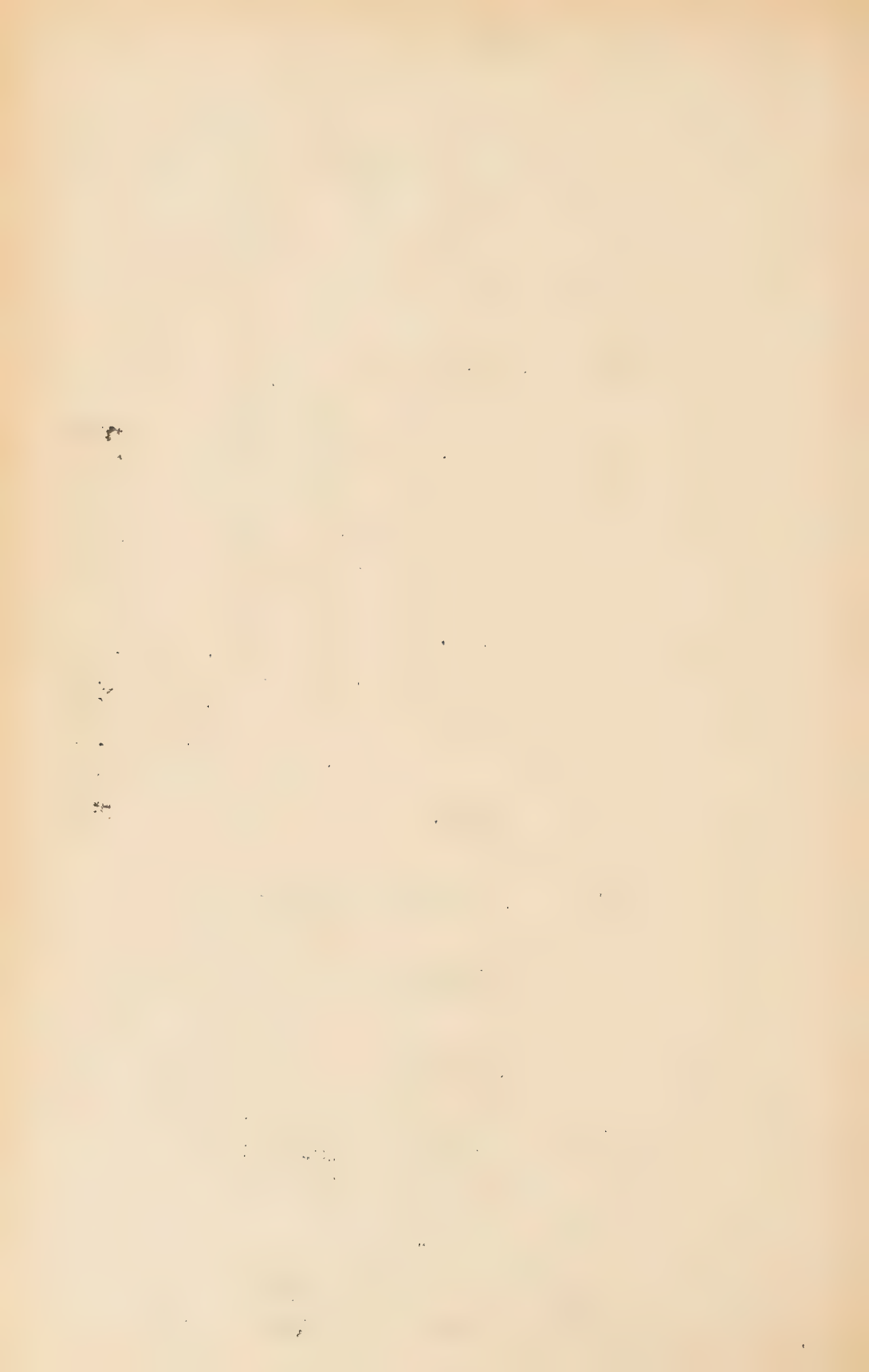
I

I'

Famille de BREMER

cas N° 10 (Famille "Montes")

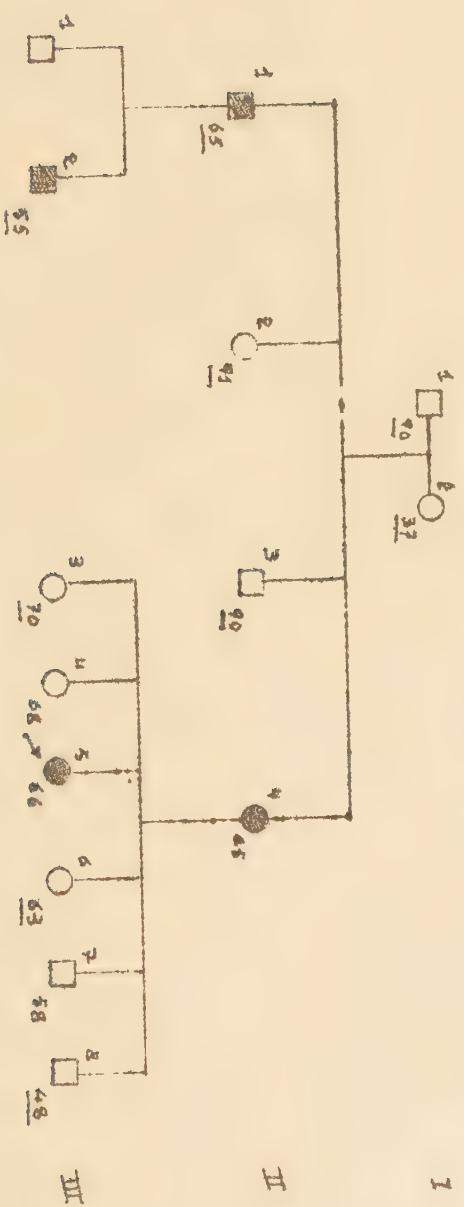




Famille de LOVELL

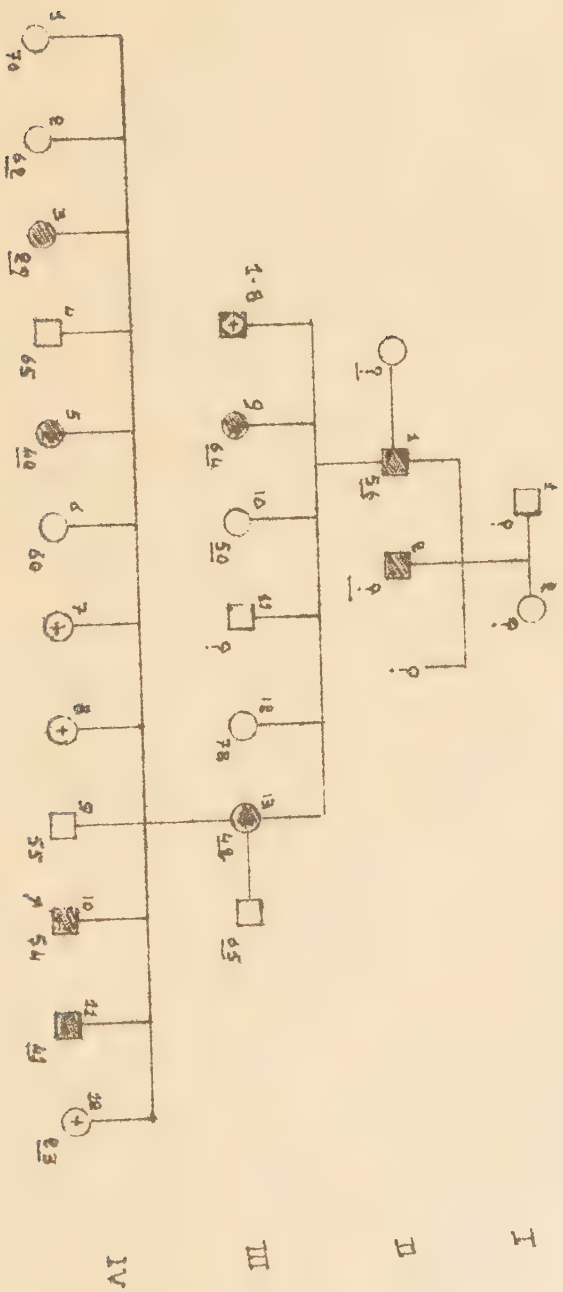
(Paralytica bulbaira progressiva familiaria)

Cas N° 18



Family de DITTEL

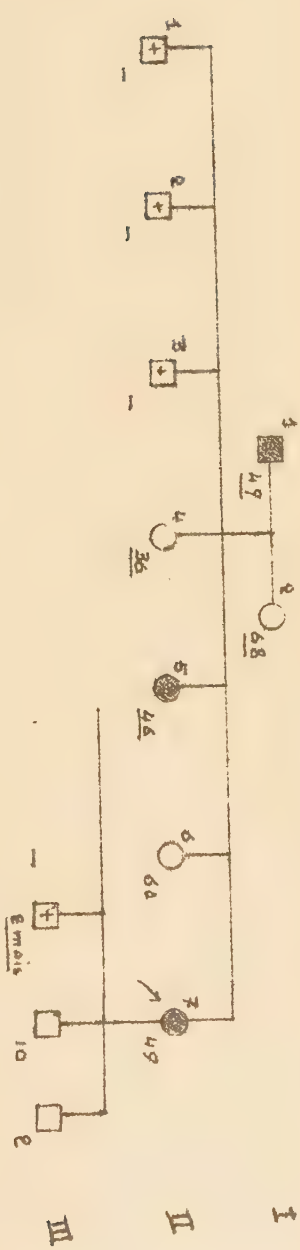
卷之五





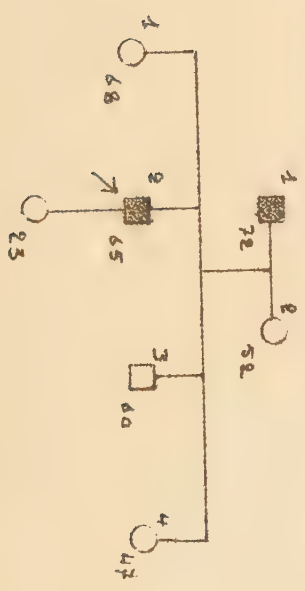
Famille N. de BARRAQUER-FERRE
et BARRAQUER-BORDAS

CAS N° 18



Famille B. de BARRAQUER-FERRE
et BARRAQUER-BORDAS

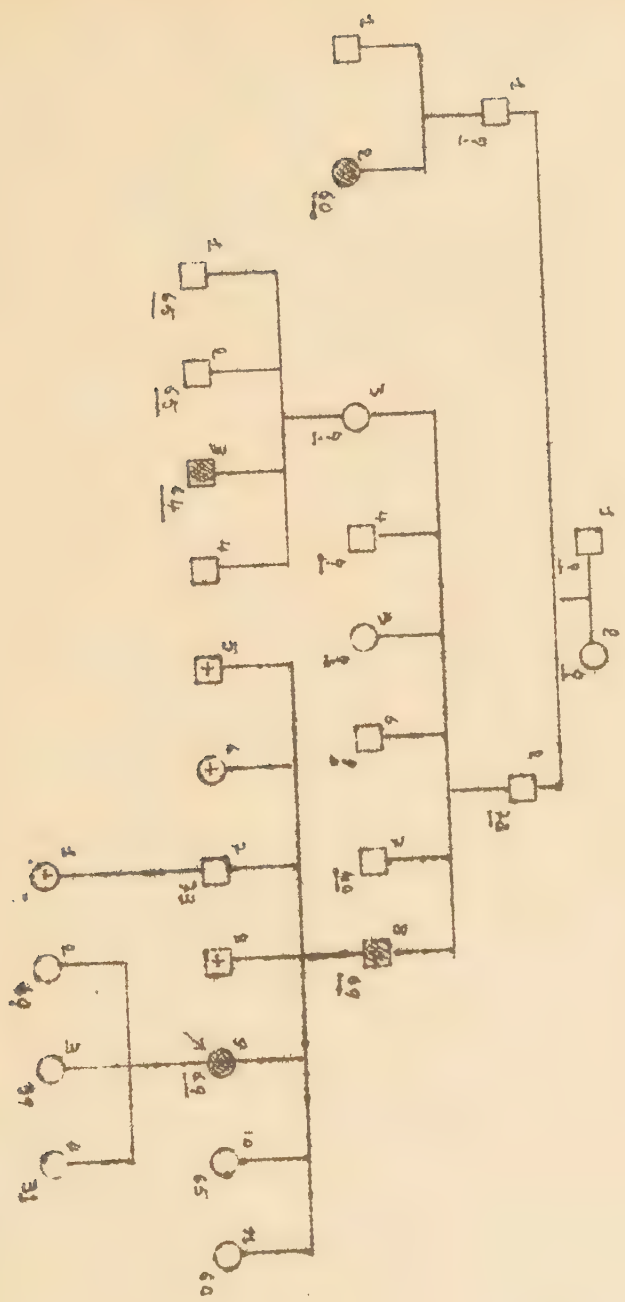
CAS N° 19



I
II
III

Famille de ROBERTSON

Cas N° 83



I

II

IV

V

Les dix Familles de KERNER à GUAM

N° 24



N° 25



N° 26



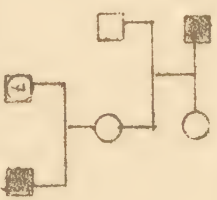
N° 27



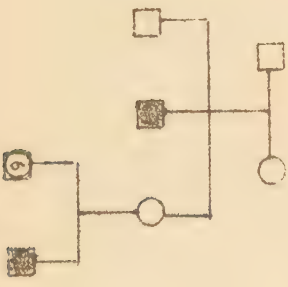
N° 28



N° 29



N° 30



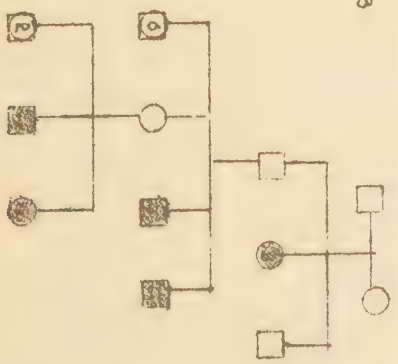
N° 31



N° 32



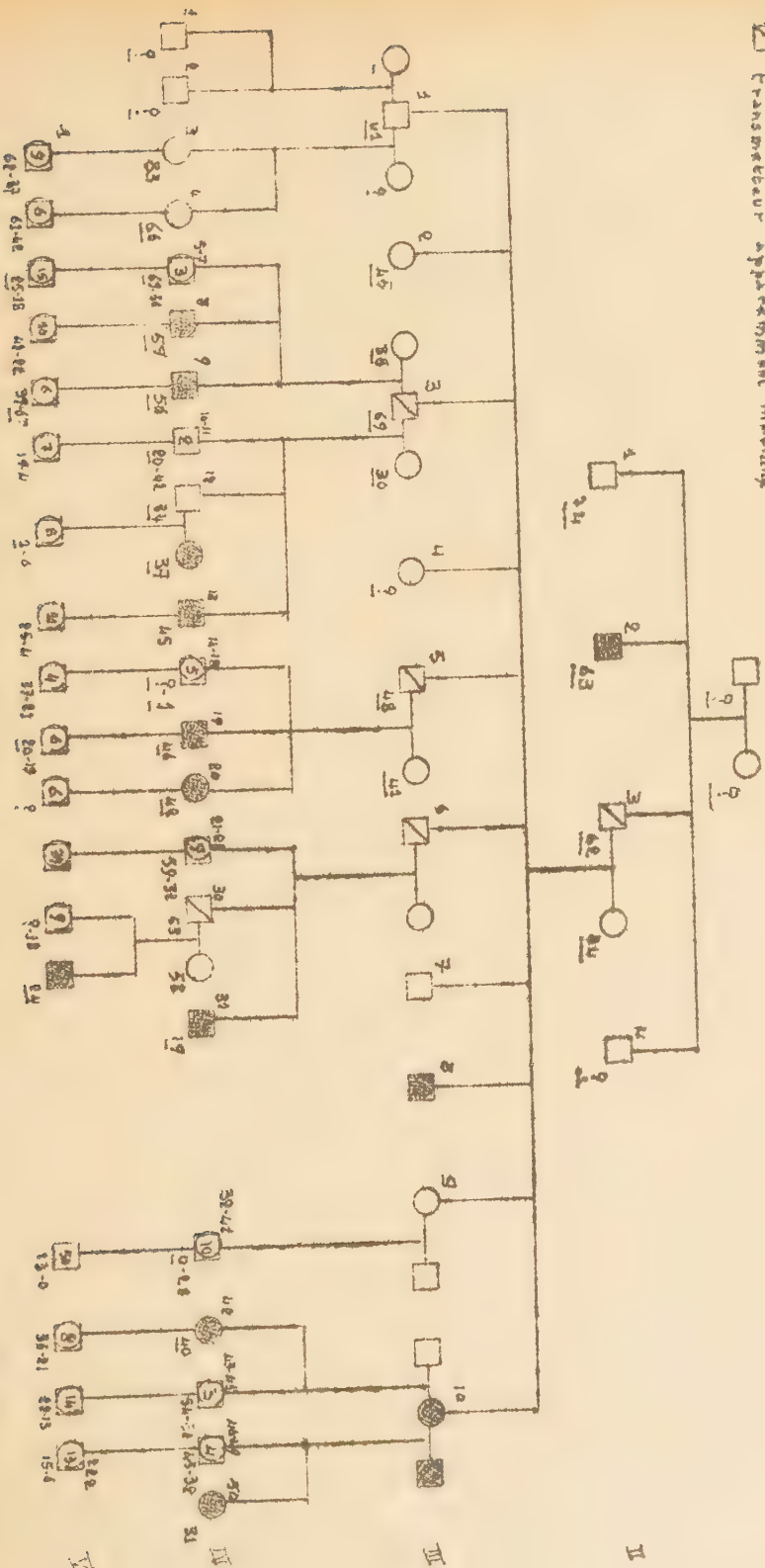
N° 33



Famille J. Q de Guam (KURLAND et MULDER)

CAS N° 34

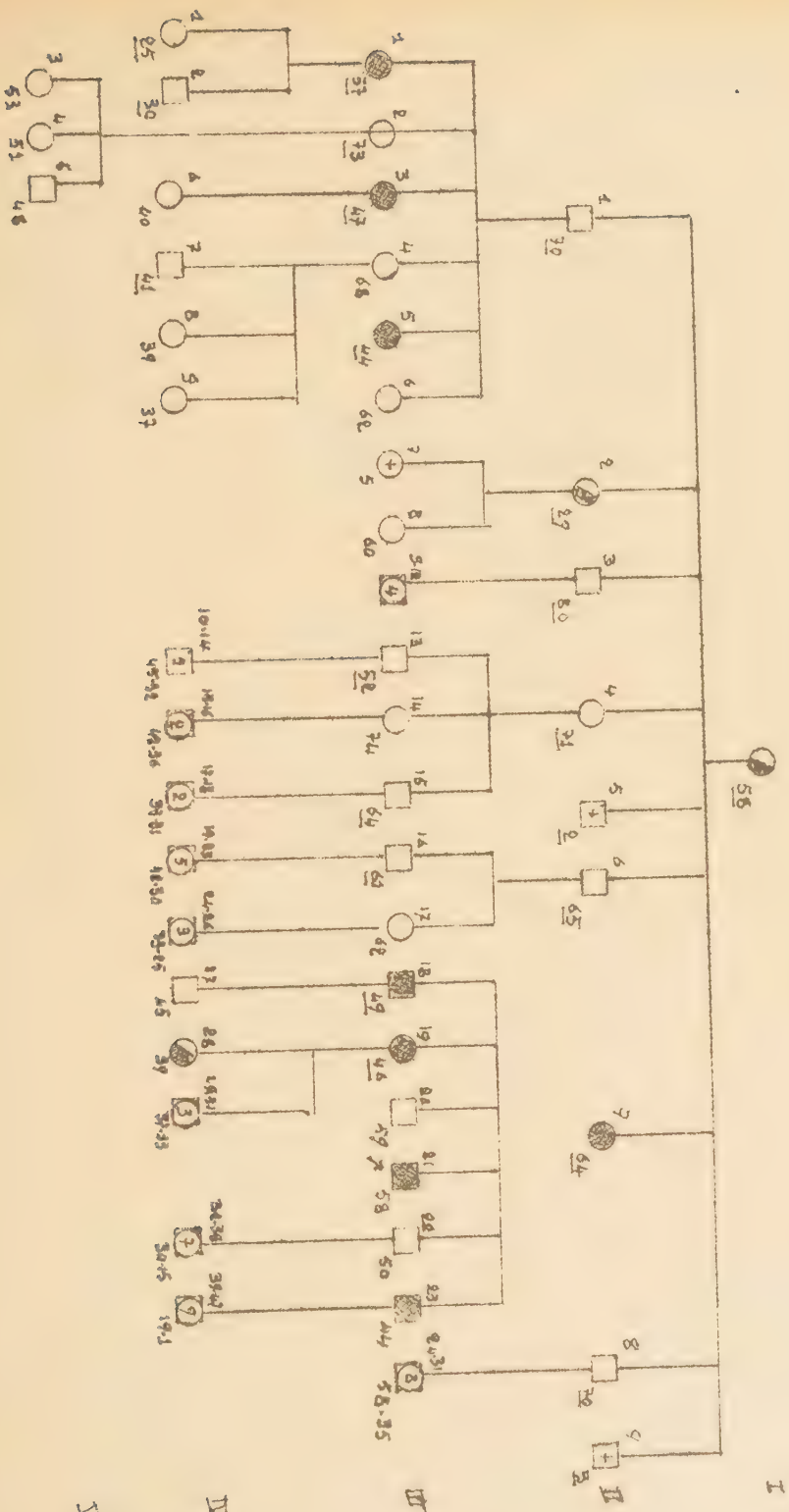
☒ Transducteur appareil inconnu





Familia G de KURLAND at MULDER

U
A
S
Z
o
u
u



七

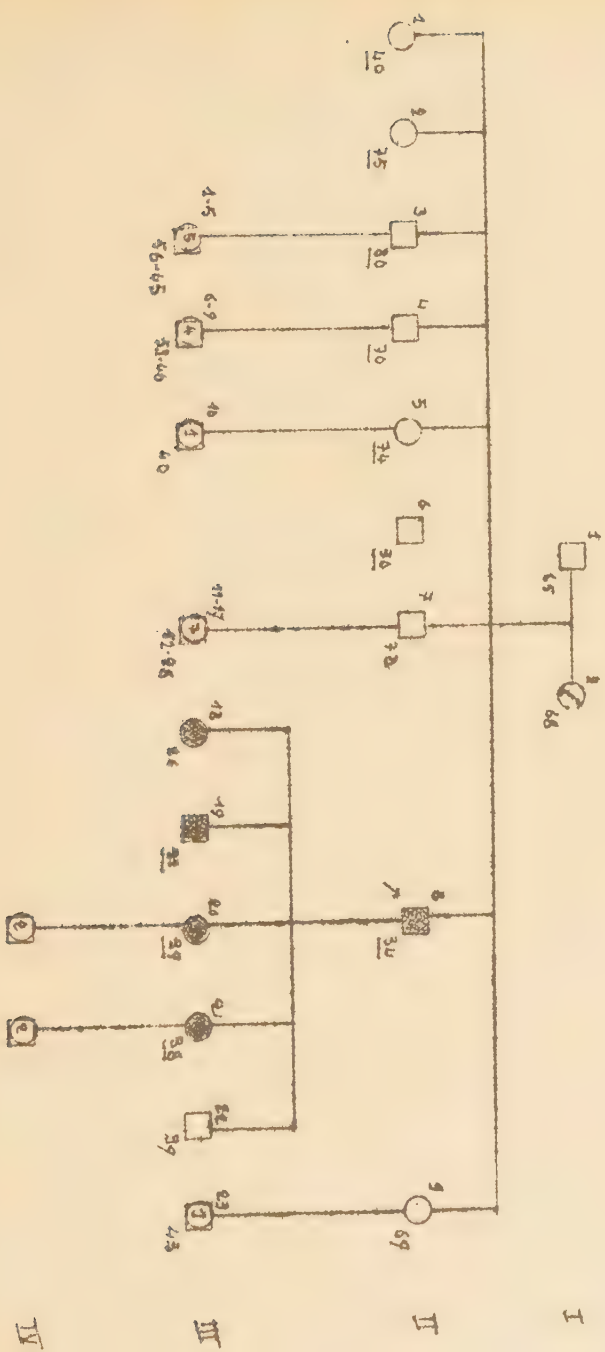
五

三

2

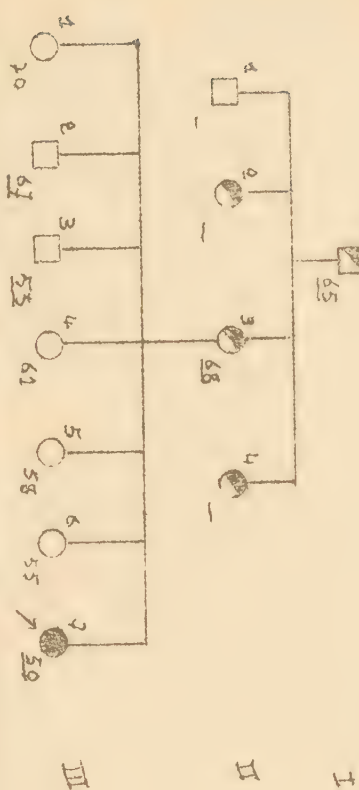
F. do KURLAND at MULDER

U. S. N. 7

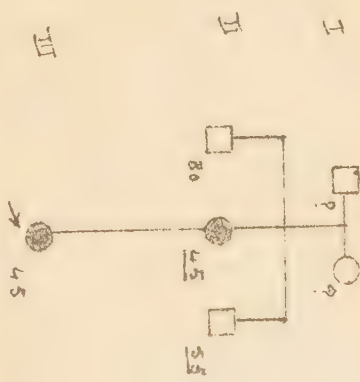


KURLAND-MULDER

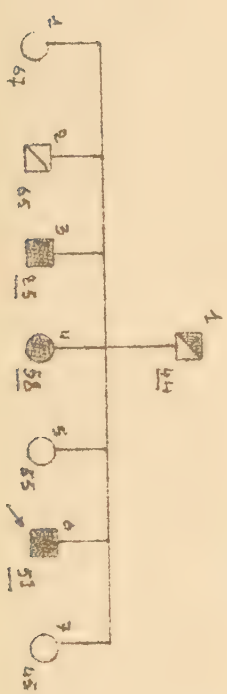
Cas N° 38
Famille P.



Cas N° 39
Famille C.A.



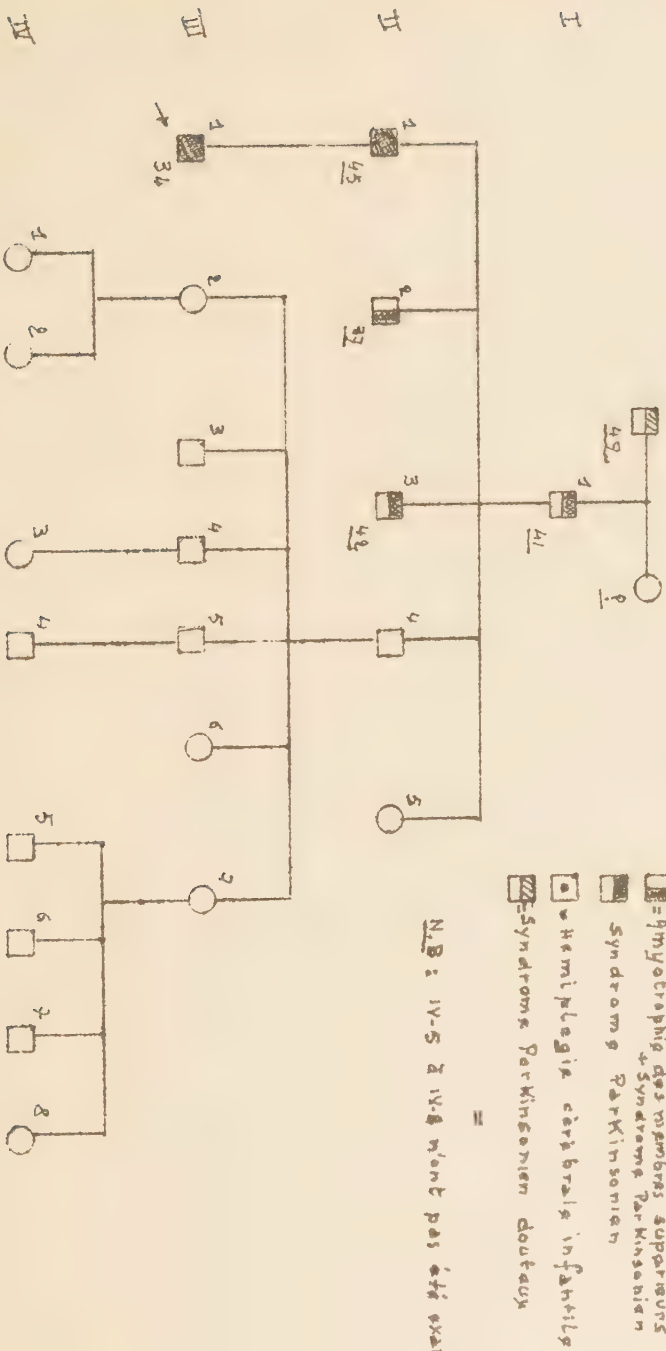
Cas N° 40 - Famille B.



☒ Affection neurologique
☐ diagnostic incertain

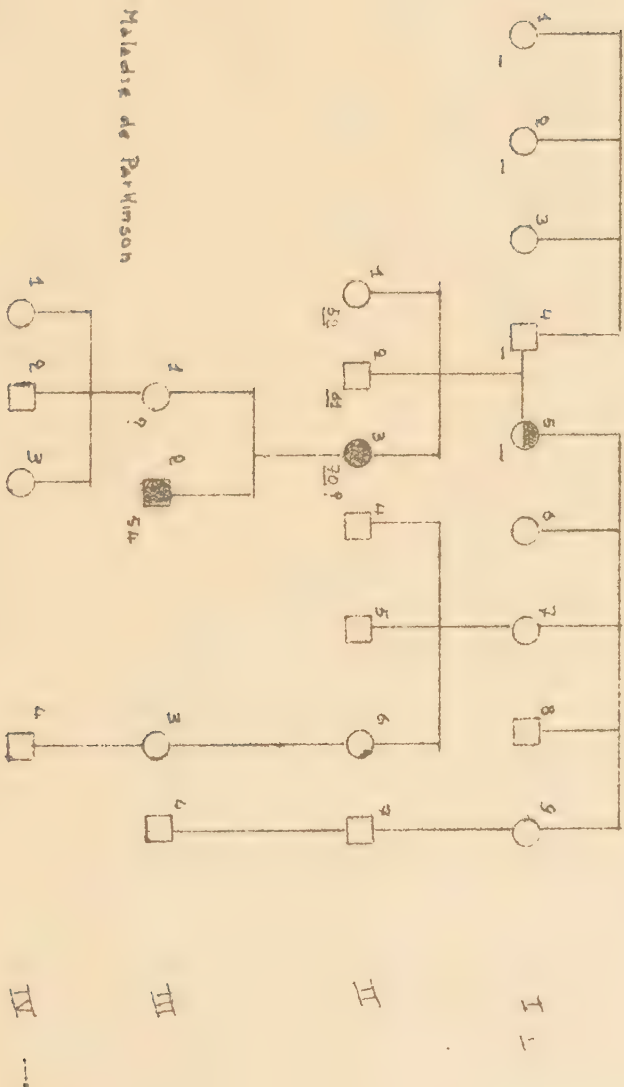
Famille PAR. de VAN BOGAERT et RADERMECKËR

Cas N° 46



Familie de HASAERTS-VAN GEERTRUJDEN

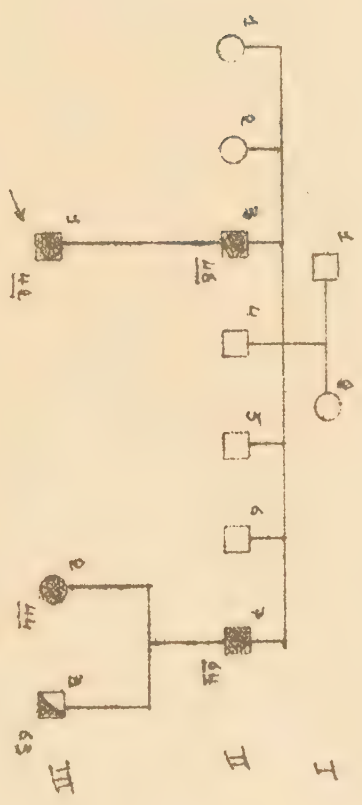
CAS N° 47



Maladie de Parkinson

Famille BLA. de BOUDIN et BARBIZET

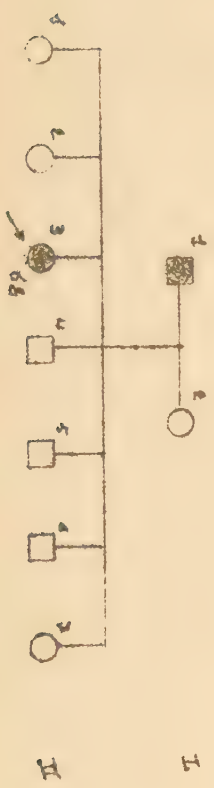
CAS N° 48



II-3 = Jean Baptiste
 II-7 = Eugène
 III-1 = Albert
 III-2 = Martha
 III-3 = Gabriel

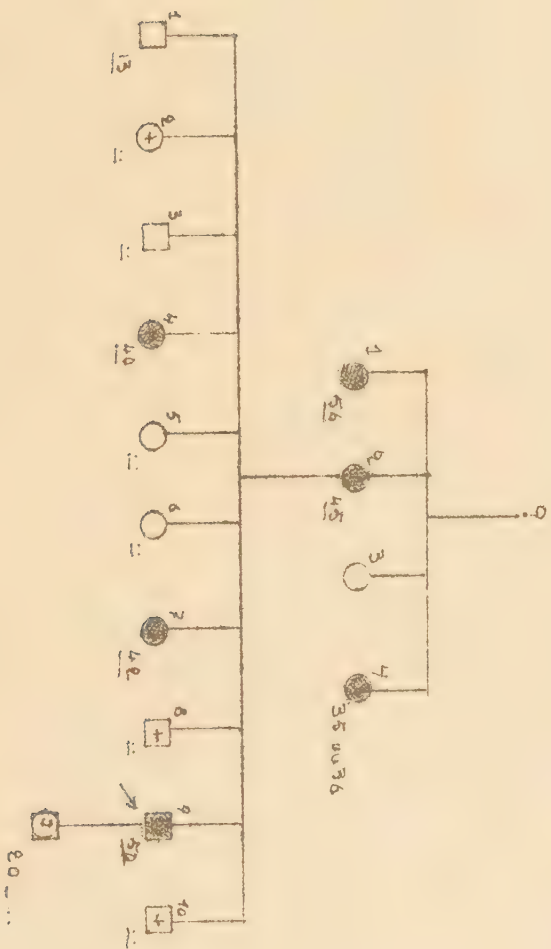
Famille HER de BOUDIN et BARBIZET

CAS N° 49



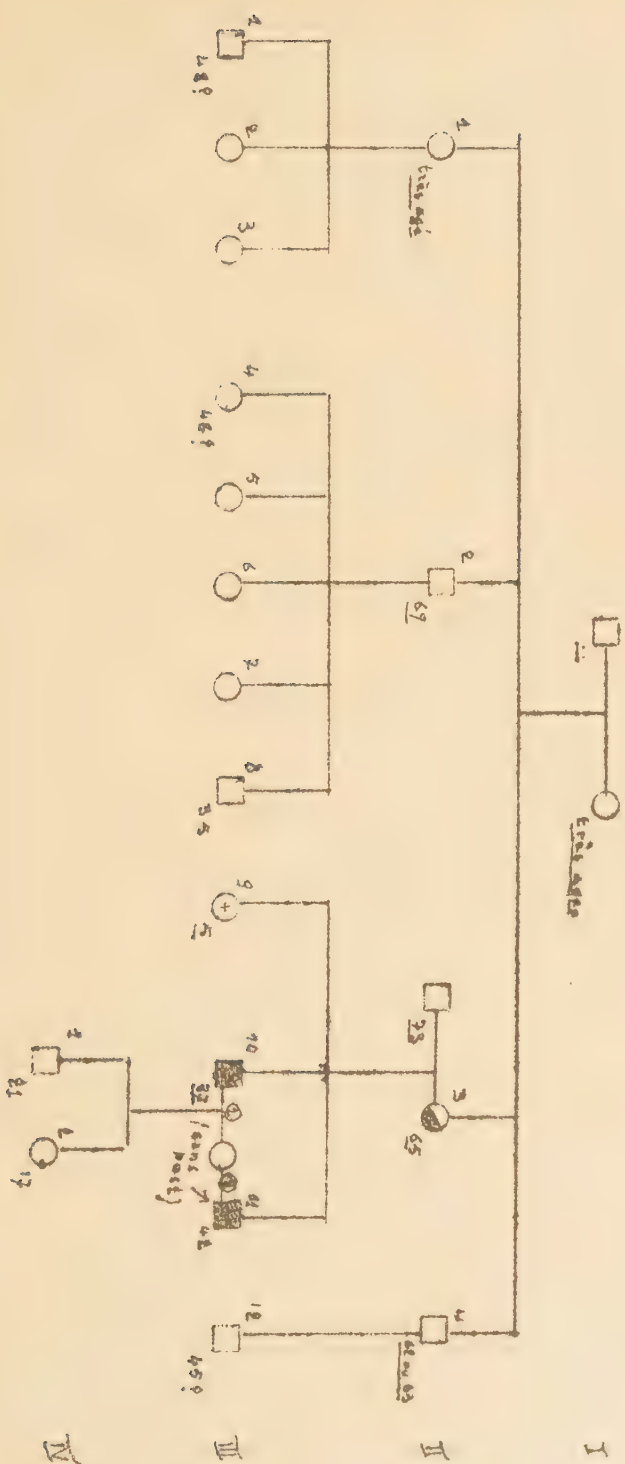
Famille PL. de BONDUELLE et BOUYGUES

Cas. N. 50



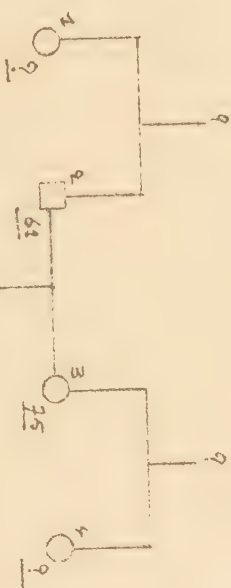
Famille GOD.

CAS. N° 51

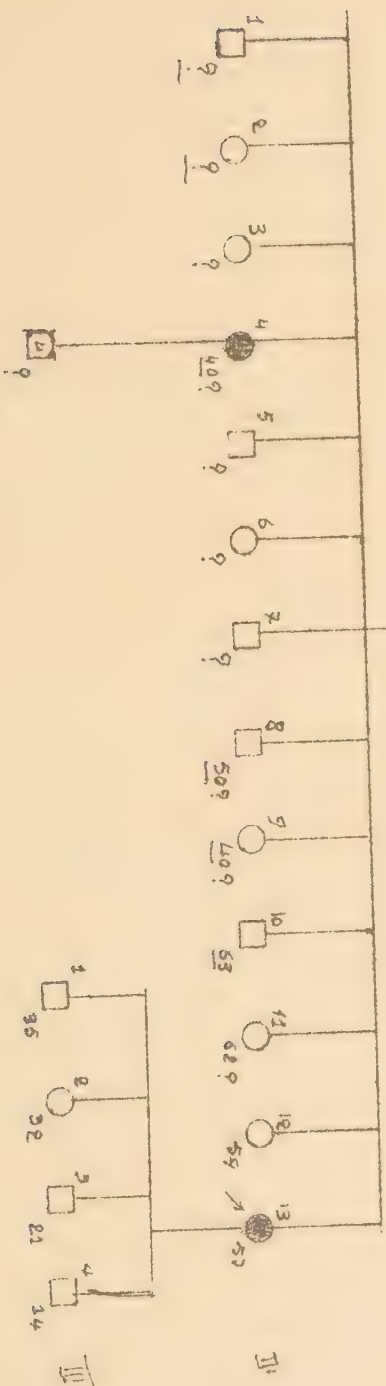


Famille NER.

Cas N° 52



I



II

III

TABLE DES OBSERVATIONS

Première Partie : FORMES FAMILIALES DE LA S.L.A. CHEZ L'ADULTE

N°1 . ARAN et DUCHENNE	Page 2
N°2 . OSLER et BROWN	3
N°3 . HAMMOND et BROWN	4
N°4 et 4 bis GOWERS	5
N°5 . BERNHARDT	6
N°6 . BRUINING	8
N°7 . DANA	9
N°8 . ROBINSON	11
N°9 . HAMILTON	11
N°10. BREMER	12 et 114
N°11. MONTANARO et LOPEZ	15
N°12. LOVELL	16
N°13. PAULIAN et CARDAS	17
N°14. VIALETTA	19
N°15. DITTEL	21
N°16. SCHROEDER	22
N°17. FRIEDMAN et FREEDMAN	22
N°18. BARRAQUER-FERRE et BARRAQUER-BORDAS (Famille N.)	23
N°19. " " " " (Famille B.)	24
N°20. ROUAULT de la VIGNE et ALI AHMAD	25
N°21. ROBERTSON	26
N°22. DEWEY (rapportée par KURLAND et MULDER)	28
N°23. ROSE et STAUFFER (" ")	28
N°24. à 33. Les dix familles de KOERNER à Guam	30
N°34. KURLAND et MULDER ; famille J.Q. à Guam	34
N°35. " " " " C. (Etats-Unis).....	36
N°36. " " " " S. "	39
N°37. " " " " F. "	42
N°38. " " " " P. "	44
N°39. " " " " C.H. "	45
N°40. " " " " B. "	45
N°41 à 45 " " " " et autres familles	48
N°46. VAN BOGAERT et RADERMECKER	49
N°47. HASAERTS VAN GEBERTUYDEN	53
N°48. BOUDIN et BARBIZET ; Famille Hle.	54



FORMES JUVENILES DE PARALYSIE BULBAIRE FAMILIALE

N°1 . FAZIO	page 132
N°2 . LONDE	133
N°3 . MARINESCO	133
N°4 . VAN BOGAERT	134 et 128

.....

TABLE des MATIERES

- INTRODUCTION	Page I
- PLAN	II
- <u>PREMIERE PARTIE</u> : Les Formes familiales de la Sclérose latérale amyotrophique de l'adulte	
Chapitre Premier : Rappel des cas publiés	1
La S.L.A. familiale aux Iles Mariennes	30
Chapitre Deuxième : Les cas méconnus	65
Chapitre Troisième : Discussion des cas	74
Conclusion de la Première Partie	96
- <u>DEUXIEME PARTIE</u> : Le Problème des formes juvéniles de la Sclérose latérale amyotrophique	
Chapitre Premier : Revue Générale des observations publiées sous le nom de "Formes juvéniles de la Sclérose latérale amyotrophique ou de la paralysie bulbaire pro- gressive	97
- Les formes juvéniles de la S.L.A.	98
I - Les cas sporadiques	98
II - Les cas familiaux	104
- Les formes juvéniles de la paralysie bulbaire progressive	131
I - Les cas sporadiques	131
II - Les cas familiaux	132
Chapitre Deuxième : Etude critique des observations publiées sous le nom de S.L.A. familiales juvéniles	136
Conclusion de la Deuxième Partie	148
- <u>TROISIEME PARTIE</u> : Etude étiologique et génétique des Formes familiales de la Sclérose latérale amyotrophique Considérations pathogéniques et place de ces formes dans le cadre général de la maladie	
Chapitre Premier : Etude étiologique et génétique des Formes familiales de la S.L.A.	150

Chapitre Deuxième : Rapports entre les formes
familiales et les formes sporadiques de la S.L.A. Page 158

Chapitre Troisième : Essai de synthèse pathogénique
de la S.L.A. et de rapprochement avec d'autres atro-
phies systématisés du Système nerveux. 162

Conclusion de la Troisième partie 167

CONCLUSIONS 169

Bibliographie 173

Arbres généalogiques 187

Table des Observations 188

